

Aus der Anaesthesie-Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. H. Oehmig)
der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Lahn)
(Direktor: Prof. Dr. M. Schwaiger)

Leberschaden durch Halothan-Narkose?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Preuß
aus Marburg

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Anaesthesie-Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. H. Oehmig)
der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Lahn)
(Direktor: Prof. Dr. M. Schwaiger)

Leberschaden durch Halothan-Narkose?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günter Preuß
aus Marburg

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 21.2.1966

Photokopiert mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. med. H. Oehmig

Correferent: Prof. Dr. med. W. Schmid

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

1

Experimenteller Teil im Dezember 1963 abgeschlossen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	
1. Eigenschaften des Halothan	5
2. Berichte über Leberkomplikationen nach Operationen in Halothan-Narkose	6
3. Veröffentlichungen mit Erklärungsversuchen für die Wirkung von Halothan auf die Leber	7
II. Methodik	
1. Narkosetechnik	10
2. Leberfunktionsproben	11
3. Gesamteiweiß und Elektrophorese	12
4. Die Bromsulfaleinretention	13
5. Die Transaminasen	14
III. Patientengut	
1. Einteilung in vier Gruppen	17
2. Ergebnisse der 1. Gruppe und ihre Diskussion	19
3. Ergebnisse der 2. Gruppe und ihre Diskussion	33
4. Ergebnisse der 3. Gruppe und ihre Diskussion	38
5. Ergebnisse der 4. Gruppe und ihre Diskussion	43
6. Zusammenfassende Darstellung aller auswertbaren Ergebnisse der Gruppen 2 bis 4	48
7. Zustand der Leberfunktion eines Patienten nach 25 Halothan-Kurzsnarkosen	58
8. Effekt der mit Halothan kombinierten Narkotika bei florider Hepatitis	59
IV. Schlußfolgerung	60
V. Zusammenfassung	62
VI. Literaturverzeichnis	63

I. Einleitung

1) Eigenschaften des Halothan

Halothan*, 2.2.2-Trifluor-chlor-brom-aethan, hat seit seiner Synthese durch SUCKLING (62), der pharmakologischen Beurteilung durch RAVENTOS (56) und der klinischen Einführung durch JOHNSTONE (36) im Jahre 1956 ein weltweites Echo gefunden. Diese Tatsache liegt in den wertvollen Eigenschaften dieses Anaesthetikums begründet. Man spricht von dem idealen Narkotikum. Es erfüllt die Forderung, nicht entflammbar zu sein und gewährleistet sowohl rasches Einschlafen als auch eine Aufwachphase mit keinen oder nur wenigen subjektiven Unannehmlichkeiten für den Patienten (43). Seine Wirkung auf die Atmung ist - wenn es nicht in zu hohen Konzentrationen angewendet wird - positiv zu werten, denn es fördert während operativer Eingriffe die Ventilation (54). Die auftretenden Blutdrucksenkungen zu Beginn der Narkose und die Beeinflussung der autonomen Regulation des Herzrhythmus (36, 37) dürften, seit wir diese Gefahren kennen, und die Industrie uns Geräte geliefert hat, die eine genaue Dosierung gestatten, gemeistert sein.

Vergleichende Untersuchungen von Halothan und Chloroform mit der Absicht, ein billigeres Narkotikum in der Hand zu behalten, sind des öfteren durchgeführt worden. Sie fielen immer zugunsten von Halothan aus.

* Fluothane® (Hersteller: ICI, Wilmslow Cheshire, Great Britain)
Halothan "Hoechst" (Hersteller: Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt am Main)

Das Phänomen der Isokonzentration (52) gibt uns die Möglichkeit, die Narkosetiefe der Situation entsprechend zu wählen. Diese Tatsache ist für den Patienten, den Operateur, den Anaesthesisten und die Wirtschaftlichkeit in gleicher Weise von Bedeutung.

2) Berichte über Leberkomplikationen nach Operationen in Halothan-Narkose

Halothan ist eines der am meisten untersuchten Anaesthetika überhaupt. Dies liegt einerseits an dem Interesse, daß man dem Halothan wegen seiner Eigenschaften entgegenbringt, andererseits an seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Chloroform und schließlich an der Beobachtung postoperativer Leberkomplikationen (1, 2, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 25, 30, 31, 32, 42, 45, 48, 51, 63, 64, 65, 66, 69, 70). Diese traten vornehmlich zu einem Zeitpunkt auf, an dem schon aus mehreren Jahren hervorragende klinische Erfahrungen vorlagen. Seitdem sind die Diskussionen in Fachkreisen nicht mehr abgerissen, weil immer wieder neue Beobachtungen hinzukommen, die das Gespräch über die Lebertoxizität des Halothan unterhalten. Die Furcht vor diesen Zusammenhängen befiel sogar die Öffentlichkeit - besonders in Amerika - und drohte die Anwendung des Halothan stark einzuschränken. So erklärt sich die hektische Arbeit an der Einordnung eines Syndroms, das sich postoperativ in Form einer zentrilobulären Nekrose der Leber und klinisch in einem Ikterus meist mit Fieber und funktioneller Einschränkung der Leberleistung bemerkbar macht.

Die Häufigkeitsrate der Fälle, in denen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des postoperativen Ikterus und der Anwendung des Halothan diskutiert werden muß, liegt unter 1 : 50 000 (67).

3) Veröffentlichungen mit Erklärungsversuchen für die Wirkung von Halothan auf die Leber

Jede Operation verursacht auch bei fast 50 % aller Lebergesunden eine Funktionsstörung dieses Organes (18), die im Falle einer Vorschädigung während des Eingriffes regelmäßig zunimmt (73).

Sauerstoffmangelzustände des Lebergewebes bedingen hydropische Schwellungen, die in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, generell aber von der Dauer des Sauerstoffmangels schließlich zu zentralen und häufiger noch zu sogenannten parazentralen Leberläppchennekrosen führen können (46).

Starke Beachtung fanden die Ausführungen von Michael JOHNSTONE (39, 40), in denen er auf die Möglichkeit aufmerksam machte, daß sich die histologischen Leberbilder bei Zirkulationsstörungen durch chirurgische und therapeutische Maßnahmen nicht von den dem Halothan angelasteten unterscheiden. Weiterhin verwies JOHNSTONE auf entsprechende klinische Symptome nach Hitzschlag und diskutierte wie auch KEERI SZÁNTÓ(41), HÜGIN (34) und GREEN (26) das Vorkommen eines Eingriffes im Inkubationsstadium einer Virushepatitis.

Diese Frage warfen gleichfalls BUNKER und BLUMENFELD (6) auf. Beide Autoren kommen nach statistischen Überlegungen zu dem Schluß, daß eine subklinische Hepatitis in einigen Fällen als Ursache vorgelegen haben dürfte.

JOHNSTONE (39, 40) erörterte als verantwortlich für ein ikterisches Bild u.a. noch die Transfusionen und die Periarteritis nodosa. Bei diesem Krankheitsbild könnte die bekannte Wirkung des Halothan auf das periphere Nervensystem zu einer Ischämie mit ihren Folgen führen.

Die Provokation von Zellnekrosen ist die beste Methode zum Nachweis einer Lebertoxizität (26).

Im Tierversuch, dessen Resultate sich natürlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, war dies mit Halothan nicht möglich (10, 14, 24, 27, 28, 35, 44, 56, 59, 61, 69, 71).

Beim Menschen kontrollierten verschiedene Forscher die Leberfunktion vor und nach in Halothan-Narkose ausgeführten Operationen (4, 7, 8, 9, 34, 47, 57, 60, 68, 69, 74). Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

Selbst bei Patienten, die nicht weniger als 49 bzw. über 70 Narkosen erlebten, blieb die Leberfunktion normal (68, 34).

In einer retrospektiven Untersuchung stellte man zwei etwa gleich große Patientenkollektive von Leberkranken gegenüber, die entweder mit Halothan oder mit Äther narkotisiert wurden (15). Der höhere Prozentsatz an Komplikationen fand sich in der Äthergruppe.

Gerade in Risikofällen (68) sind im Vergleich mit anderen Anästhetika die besten Erfolge erzielt worden.

Ähnliche Beobachtungen machte man, wenn bei einer bestehenden Leberschädigung operative Maßnahmen erforderlich waren (20, 23, 33, 38, 71).

Einige Autoren deklarierten Halothan daher sogar zum Mittel der Wahl bei allen Leberkrankheiten (17, 21, 49).

Trotz dieser im allgemeinen guten Erfahrungen kann ein sehr selten vorkommender individueller Faktor in Form einer genetisch-biochemischen Komponente für die Auslösung des postoperativen Ikterus nicht ausgeschlossen werden (19, 34, 58).

II. Methodik

Um das Für und Wider mit entscheiden zu helfen, haben wir in unserer Klinik bei einer Reihe von Patienten prä- und postoperativ Untersuchungen vorgenommen, die eine Aussage über den Zustand der Leber erlauben.

1) Narkosetechnik

Die Untersuchungen wurden nicht so vorgenommen, daß die notwendige Operation als Diener unserer Forschung anzusehen war, sondern sie blieben am Rande der Fürsorge um das Wohl des Patienten. Dadurch ergaben sich natürlich geringe Verschiebungen in der Wahl und der Dosierung der kombinierten Narkotika sowie hinsichtlich der Zahl der durchgeführten Funktionsproben.

Im allgemeinen aber läßt sich folgendes feststellen: Alle Operationen wurden in Kombinationsnarkose mit endotrachealer Intubation durchgeführt. Die meisten Patienten waren Erwachsene. Die Praemedikation bestand aus Dimenhydrinat (Theophyllin-Benadryl = Vomex A[®]), Atropin und Dolantin[®] in individueller Dosierung. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einer geringen Dosis Thiopental (ca. 300 mg). Dann inhalierte der Patient aus einem halboffenen System ein Gemisch von 2 Ltr. Sauerstoff und 8 Ltr. Lachgas für 1 - 2 Minuten. Anschließend wurde auf 1 Ltr. Sauerstoff und 2,8 Ltr. Lachgas im halbgeschlossenen Kreissystem übergegangen. Die Narkose brachten wir mit Halothan auf die gewünschte Tiefe, wobei die Konzentration von 0,5 % an langsam gesteigert wurde. Patienten mit

Spontanatmung benötigten als Erhaltungskonzentration etwa 1,5 Vol.% Halothan, wohingegen Patienten, die beatmet wurden, im allgemeinen mit 0,7 Vol.% auskamen. Bei diesen erreichten wir die Muskelrelaxation mit intermittierenden intravenösen Succinylcholininjektionen.

2) Leberfunktionsproben

Bei den meisten Patienten wurde am Vorabend der Operation der Bromsulfaleintest durchgeführt und die Bestimmung des Gesamteiweißes, der Eiweißfraktionen sowie der Aktivitäten von der Glutamat-Oxalacetat- und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum vorgenommen. Diese Untersuchungen wurden 1 Tag bis 5 Tage und 6 bis 8 Wochen später wiederholt.

Die Wahl dieser fünf Untersuchungsmethoden ging von der Überlegung aus, daß zur Erfassung des Zustandes der Leber im gesamten eine Aussage sowohl über den morphologischen Aufbau, als auch über ihre Funktion vonnöten sei. Es gibt nämlich einerseits Zustände von Funktionsausfällen ohne sichtbare Veränderungen der Gewebsstruktur, andererseits kommen Gewebszerstörungen ohne faßbare Ausfälle in der Funktion vor.

Eine Punktion wollten wir unseren Patienten ersparen.

Die Bromsulfaleinprobe und die Elektrophorese dienten uns der Aussage über die Funktion.

Mit der Bestimmung der Transaminasen suchten wir die Gewebnekrosen oder wenigstens die vermehrte Durchlässigkeit der Zellmembranen zu erfassen.

Besonders erfolgreich ist unser Vorgehen, wenn wir Vergleiche über einen langen Zeitraum haben, alle Proben zueinander in Beziehung setzen und den Patienten als Ganzes betrachten.

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die Bemerkung, daß es sich beim postoperativen Ikterus um ein akutes Geschehen handelt. Dieses ließe sich mit unseren Möglichkeiten beweisen.

3) Gesamteiweiß und Elektrophorese

Die kolorimetrische Bestimmung des Gesamteiweißes mit Biuret-Reagens nach Weichselbaum und der Eiweißfraktionen wurde in den Laboratorien unserer Medizinischen Universitätsklinik vorgenommen.

Als Normalwerte gelten:

Gesamteiweiß:	7,0 - 8,5 g %
Albumin:	55 - 63 rel. %
alpha ₁ - Globulin:	2,5 - 5,0 rel. %
alpha ₂ - Globulin:	5,0 - 8,5 rel. %
beta - Globulin:	8,0 - 12,0 rel. %
gamma - Globulin:	14 - 20 rel. %

Über die Spezifität der Elektrophorese wissen wir, daß Veränderungen auch bei Leberfunktionsstörungen auftreten. Im allgemeinen sind sie jedoch Ausdruck verschiedenartigster Vorgänge im Organismus. Die Elektrophorese ist daher allein kein Indikator für die Leberleistung. Sie gewinnt lediglich im Zusammenhang mit dem Bromsulfaleinretentionstest an Bedeutung.

Die Eiweißzusammensetzung läßt sich beispielsweise schon durch Transfusionen und Infusionen ändern. Außerdem werden bei Operationen Läsionen gesetzt, auf die der Körper noch wochenlang reagiert, bis es zur vollständigen Heilung kommt.

Wichtig erscheint, daß die Elektrophorese nach allgemeiner klinischer Erfahrung mit einer verhältnismäßig großen Fehlerbreite behaftet ist. Ihre Werte waren bei uns beispielsweise an einem Tage pathologisch verändert und konnten bereits am nächsten Tage wieder völlig normalisiert sein.

Bedenkt man, daß bei einer Hepatitis die Elektrophorese sich erst nach 28 bis 30 Tagen typisch verändert hat, dann scheint jede Beurteilung überhaupt unmöglich. Sie ist nur dann sinnvoll, wenn die Ergebnisse eindeutig sind.

Die Elektrophorese wird daher nur gemeinsam mit den anderen Messwerten verwandt.

4) Die Bromsulfaleinretention

Ähnliches gilt für das Bromsulfalein.

Dieses wird von der Leber aktiv in die Gallenkapillaren sezerniert. Eine solche Leistung ist ein energieverbrauchender Prozeß, der von der Leberzelle vollführt wird.

Mindestens zwei Störungen können auftreten. Einmal kann der Abfluß in den Gallenwegen behindert sein; zum anderen wissen wir, daß eine Erhöhung des Bilirubins im Serum die Sekretionsleistung der Leber einschränkt. Mit Hilfe des Bromsulfaleinretentionstestes kann daher bei allen Verschlüssen im Gallengangssystem die Sekretionsleistung der Leber nur bedingt beurteilt werden.

Dennoch ist die Prüfung der Bromsulfaleinretention als Suchmethode zur Erfassung einer Leberfunktionsstörung sehr geeignet, da sich mit ihr etwa 70 bis 80 % aller Fälle von Lebererkrankung erkennen lassen.

Postoperativ nahm die Bromsulfaleinretention im Serum im allgemeinen zu. Es könnte sein, daß allein der durch die Operation hervorgerufene Anfall von Stoffen, die von der Leber zur Ausscheidung erst um- oder ganz abgebaut werden müssen, eine passagere Verlangsamung der Sekretion des Bromsulfalein hervorruft. Zum anderen verstärkt eine operativ bedingte Minderdurchblutung der Leber die Retention (55).

Die Retentionswerte wurden nach einer Messvorschrift der Firma MERCK, Darmstadt, photometrisch bestimmt (50). Das Blut entnahmen wir vorschriftsmäßig dem nüchternen Patienten unter Vermeidung von Hämolyse.

5) Die Transaminasen

Die Aktivitäten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum wurden photometrisch nach der Meßvorschrift der pharmazeutischen Fabrik "BOEHRINGER Mannheim" mit Hilfe des Uv-Testes und der

DPNH (3) bestimmt. Es wurde aber, um DPNH zu sparen, nur mit der halben Menge gearbeitet. Die Resultate zeigten auch nach wiederholtem Ansatz keine Abweichungen von denen der Originalmethode. Sie sind in Einheiten nach Wroblewski wiedergegeben; als normal sind bis zu 50 Einheiten anzusehen.

Die Bestimmungsmethode ist klinisch eingeführt und wird als bekannt vorausgesetzt.

Die Transaminasen sind in verschiedenen Zellen des Körpers in mehr oder weniger starkem Maße enthalten und in der Zelle selbst in unterschiedlichen Räumen gelagert. Bei einer Gewebszerstörung könnte also praktisch keine Aussage gemacht werden, wo im Körper ein Zerfall besteht, wenn die Leber die Transaminasen nicht in besonders großer Menge beherbergen würde. Beide Enzyme, GOT und GPT, liegen innerhalb der Zelle. Dabei sind die Aktivitäten der GOT um ein Drittel größer als die der GPT. Die GPT ist leicht löslich im Zellplasma vorhanden, während 40 % der GOT wahrscheinlich mitochondrial fester gebunden sind. Die unterschiedliche Verteilung in der Zelle erleichtert die Entscheidung, ob eine totale Nekrose oder nur eine Teilschädigung vorliegt.

Man darf sich die Wand einer Zelle nicht als starre Schranke vorstellen. Die Autonomie einer Zelle wird durch einen energieverbrauchenden Prozeß, der ständig gegen ein Konzentrationsgefälle zu arbeiten hat, gewahrt. So kommt es bei körperlicher Anstrengung zu einem geringen, wenn auch zeitlich begrenzten Anstieg der Aktivitäten im Serum. Infolgedessen wird sich die Operation allein schon als Belastung auswirken. Wir haben mit der Bestimmung der Transaminasen ebenso einen Gradmesser für die Funktionstüchtigkeit der Zellen wie für den histologischen Zerfall. Eine Zellwanddurchlässigkeit macht sich in einem rascheren und höheren Anstieg der GPT bemerkbar.

Die Bestimmung leberspezifischer Enzyme scheiterte in der Routine bisher entweder an ihrer zu geringen Aktivität oder an ihrer zu raschen Elimination aus dem Serum, also an dem zu schnellen Verlust an enzymatischer Aktivität.

Chronische Vorgänge ohne Nekrosen können im übrigen mit normalen Transaminasewerten einhergehen.

Bei einer akuten Leberschädigung spricht man im allgemeinen von einem ausgedehnten Prozeß, wenn die GPT auf das 20-bis 50-fache ihres normalen Wertes im Serum ansteigt (53).

III. Patientengut

Aus unserem Operationsgut wurden 51 Patienten ausgewählt, bei denen das zu erwartende Operationstrauma gering war. Dies geschah, um durch einen massiven Gewebszerfall, beispielsweise der Erythrozyten, eine Vermehrung der Transaminasen zu verhindern, weil diese nicht nur in Leberzellen vorhanden sind. Ein geringer Anstieg liegt im Normbereich und ist "operationsspezifisch".

1) Einteilung in vier Gruppen

Die ausgesuchten Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt.

In der ersten befanden sich 20 Patienten, die an Cholelithiasis litten. Eine Patientin davon war ikterisch und fieberte. Ihre durch den Eingriff gesicherte Diagnose lautete: Pankreatitis bei Pankreaskopfkarzinom (Kb.-Nr. 3424).

Alle Patienten wurden cholecystektomiert bis auf eine Patientin, bei der zunächst nur ein pericholecystitischer Abszeß eröffnet wurde. Die Cholecystektomie holte man später nach.

Die Gruppe umfaßt 18 Frauen und zwei Männer.

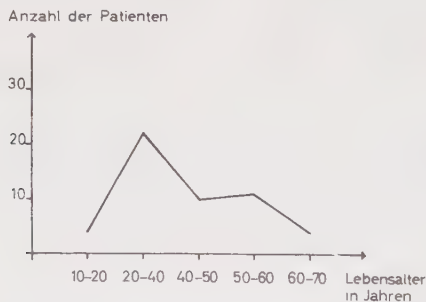
Die zweite Gruppe bildeten 6 Männer mit links- oder rechtsseitigem Leistenbruch. Bei zweien lag ein Recidiv vor.

Die dritte Gruppe bestand aus Patienten mit Uretersteinen oder Nierenbeckenkonkrementen. Es handelt sich um 5 Frauen und 9 Männer.

Der vierten Gruppe wurden Patienten mit verschiedenen Operationsindikationen zugeordnet.

Appendicitis	2
Narbenbruch	3
Nierencyste	1
Dupuytren	1
Hypernephrom	1
Narbenulcus nach Verbrennung	1
Schenkelhernie	1
Retentionscyste	1

Das Alter aller Patienten umfaßte das 10. bis 70. Lebensjahr mit einer Verteilung, die aus der nachfolgenden Kurve hervorgeht.



Die Ergebnisse werden jeweils für die angegebenen Gruppen besprochen.

Obwohl die Entwicklung aller 5 Werte als eine Einheit und für jeden Patienten einzeln zu sehen ist, wird eine Trennung in die Teilergebnisse vorgenommen. Dies soll einmal eine größere Kritik an der Bestimmungsmethode gewährleisten und zum anderen die Betrachtung vereinfachen.

2) Ergebnisse der 1. Gruppe und ihre Diskussion

Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	β	γ
3095	10 0 -	26,46 18,09 -	7,56 9,45 -	6,6 7,0 -	52,0 55,0 -	5,0 4,0 -	9,0 6,5 -	13,0 9,0 -	21,0 25,5 -
3244	- - -	15,12 27,22 18,9	12,29 20,79 12,58	6,7 6,6 7,9	54 49 52	6 7 4,5	7,5 10 10,5	13,5 13,5 12	19 20,5 21
3300	20 20 8	17,49 56,7 9,06	16,08 90,72 3,78	7,6 6,2 7,3	49,0 53 55	6,0 10,0 6	6,0 9,0 5,5	15,0 9,0 13	24,0 19,0 20,5
3332	- - 0	25,7 18,9 13,23	5,67 14,27 9,83	7,3 6,6 6,9	57 50 56	5,5 7,5 4	8,0 12,5 6	12,5 12,0 14	17 18 20
3349	21,6 - 2,6	18,5 14,74 15,02	9,45 5,29 10,02	8,1 6,5 7,1	55 49,5 63	7 10,5 4	9 13 5	15,5 11 13	13,5 16 15
3361	8 9 3,9	24,27 53,68 15,12	38,69 258,93 4,35	7,7 7,9 7,7	45 46 54	3,5 4 3	7 10 6	14 13,5 12	30,5 26,5 25
3366	- - -	75,6 86,94 20,79	17,01 151,2 21,17	6,8 6,4 7,6	58 54,5 61	6,0 7,0 5	8 11 6	10 10 11	18 17,5 17
3424 ○ *	-	141,75 75,60 98,28	126,63 58,69 84,11	8,6 8,2 9	38,5 35,5 41	8,5 8 7,5	15,5 12 11	13 14 15,5	24,5 30,5 25
3440 ▲ *	- - -	169,6 30,24 16,25	119 28,4 5,67	6,5 7,0 7,6	60 47 56	5 8 3	5 12,5 7	10 10,5 12	20 22 22
3453	2 - 1,7	22,68 43,47 12,47	9,45 42,71 8,51	7,1 7,0 7,4	57 50 57	5 8 5	7 11 6,5	12,5 12,5 14	18,5 18,5 17,5
3483	3,1 - 5,3	34,02 38,63 15,12	29,3 19,85 15,12	6,8 6,8 7,7	52,5 44 52	7,5 8 4,5	7,5 12 7	15,5 14 15	17 22 21,5

Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	β	γ
3553	-	17,9	17,01	8,3	56,5	4,5	7	11,5	20,5
	-	17,01	15,0	7,5	44	9	10,5	13	23,5
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3836	0	13,33	1,84	7,2	56,9	5,5	6,8	13	17,8
	2,7	17,49	4,91	6,8	48	6	11	11,5	23,5
	-	17,01	1,27	7,4	59	5	6	13	17
3847	6	22,68	5,67	7,3	57	5	7	12	19
	0	23,81	12,66	7,8	53	4,5	10	13,5	19
	13	37,9	28,07	8	56	4	7	13	20
3869	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0	12,6	10,4	7,2	41	8	14,5	14,5	22
	-	14,61	6,96	7,6	57	5	6	14	18
3909	-	17,01	4,73	7,6	54	4	7	11	24
	13	32,13	18,9	7	57	7	10	10	16
	4,3	26,46	7,38	8,3	61	4	6	11	18
3921	⊕ *	13	24,57	15,12	8,1	40	7,5	13	11,5
		3,4	15,12	11,34	6,9	40	6	9,5	12
		50,7	18,9	17,96	8,2	42	6	12	14
3976	-	13,23	3,78	6	61	4	8	11	16
	-	17,01	13,8	6,4	53	7,5	13	12,5	14
	-	13,23	8,88	7,4	58	5	9	11	17
4144	0,9	15,16	5,67	7,3	59	4	7,5	12,5	17
	5	43,85	19,47	7,1	53	6	12	11,5	17,5
	-	18,9	14,19	7,9	52	4	8	12	24
4232	-	16,71	9,07	8,1	58,5	4,5	6	11,5	19,5
	-	28,05	4,73	7,8	49	7	11	12	21
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 1: 20 Patienten mit Gallenbeschwerden

Kb.-Nr. = Nummer des Krankenblattes
 Broms. = 45-Minutenwert in % der maximalen Anfangs-
 konzentration 3 Min. post injektionem
 GOT und GPT sind in Wroblewski-Einheiten angegeben
 Eiweiß = Gesamteiweiß in g%
 Alb. = Albumin
 α_1 = alpha₁-Globulin
 α_2 = alpha₂-Globulin
 β = beta₂-Globulin
 γ = gamma -Globulin

* Symbol des Patienten in den Grafiken

Die Elektrophorese zeigt in den Fällen, in denen eine Abweichung von der Norm festzustellen ist, meist eine geringgradige Gamma- und Beta-Globulinvermehrung.

Eine Erhöhung der Werte für Alpha- und Beta-Globuline findet man bei entzündlichen und malignen Prozessen (29). Ihr diagnostischer Wert für die Leber ist gering.

Ein Ansteigen der Gamma-Globuline ist als Ausdruck von Immunitätsreaktionen eines chronischen Infektes durch Wucherung des retikuloendothelialen Systems zu werten, kommt also bei vielen verschiedenen Erkrankungen vor (55). Eine Zunahme der Gamma-Globuline bei Verminderung der Albumine finden wir bei chronischen Leberprozessen, während akute Erkrankungen der Leber im Anfangsstadium mit einer entsprechenden, jedoch nur geringen Verschiebung einhergehen können.

Da die Transaminasen- und die Bromsulfaleinwerte auch in den Fällen, in denen nach sechs Wochen noch keine völlige Normalisierung der Serumeiweißwerte eingetreten ist, normal sind, kann bei ihnen kein Leberschaden vorliegen.

Die Veränderungen in den Eiweißfraktionen sind dann offenbar nur Ausdruck einer noch andauernden Reaktion auf das Operationstrauma.

Bei zwei Patientinnen aber sind die Transaminasen- und die Bromsulfaleinwerte erhöht. Hier muß das ganze Krankheitsgeschehen betrachtet werden.

Patientin Kb.-Nr. 3921 (⊕) war bei der Nachuntersuchung zu Hause noch bettlägerig und fieberte. Es bestand eine nässende Fistel im Bereich der Operationswunde. Die Patientin fühlte sich subjektiv schlecht. Da bei der Operation nur ein "pericholecystitischer Abszeß" eröffnet wurde, bestanden ihre

Gallensteinkoliken weiter. Zwei Monate danach wurde sie cholecystektomiert und ohne Beschwerden nach Hause entlassen. Leider ist die Leberfunktion nicht mehr überprüft worden.

Bei der Beurteilung nach sechs Wochen ist der hohe Bromsulfaleinwert ohne weiteres aus dem Steinverschluß zu erklären. Die Elektrophorese fällt durch eine breitbasige Gamma-Ver-mehrung auf, die für eine Lebercirrhose sprechen könnte. Die Transaminasen verhalten sich normal. Hier liegt also kein akutes Geschehen vor.

Nun sei noch die Patientin Kb.-Nr. 3424 (○) diskutiert, deren Leberfunktion am schwerwiegendsten eingeschränkt zu sein schien. Es handelt sich um eine Frau mit einem Pankreaskopfkarcinom und Ikterus. Die Transaminasen bewegten sich präoperativ schon leicht im pathologischen Bereich. Eine Mitbeteiligung der Hepar im Sinne eines subakuten bzw. chronischen Prozesses war augenscheinlich. Postoperativ zeigte sich jedoch keine Verschlechterung. Die Transaminase-Werte fielen etwas ab, wenn sie auch die Norm noch deutlich überschritten. Die Elektrophorese ließ nach sechs Wochen eine pathologische Konstellation mit Gamma-Globulinvermehrung erkennen, wie wir sie z.B. bei Verschluß der Gallenwege und sekundärer Beteiligung der Hepar finden. Da es sich um einen Zustand nach Choledochoduodenostomie handelte, bei der der neoplastische Herd unbeeinflusst blieb, war mit einer weiteren Besserung nicht zu rechnen.

Die folgenden Abbildungen geben die Meßwerte in drei Säulen wieder, die die Situation vor, wenige Tage nach und sechs Wochen post operationem darstellen. Jedes Kreuz gibt den Meßwert eines Patienten wieder. Der Normalbereich ist durch ausgezogene Linien begrenzt und durch Schraffur markiert.

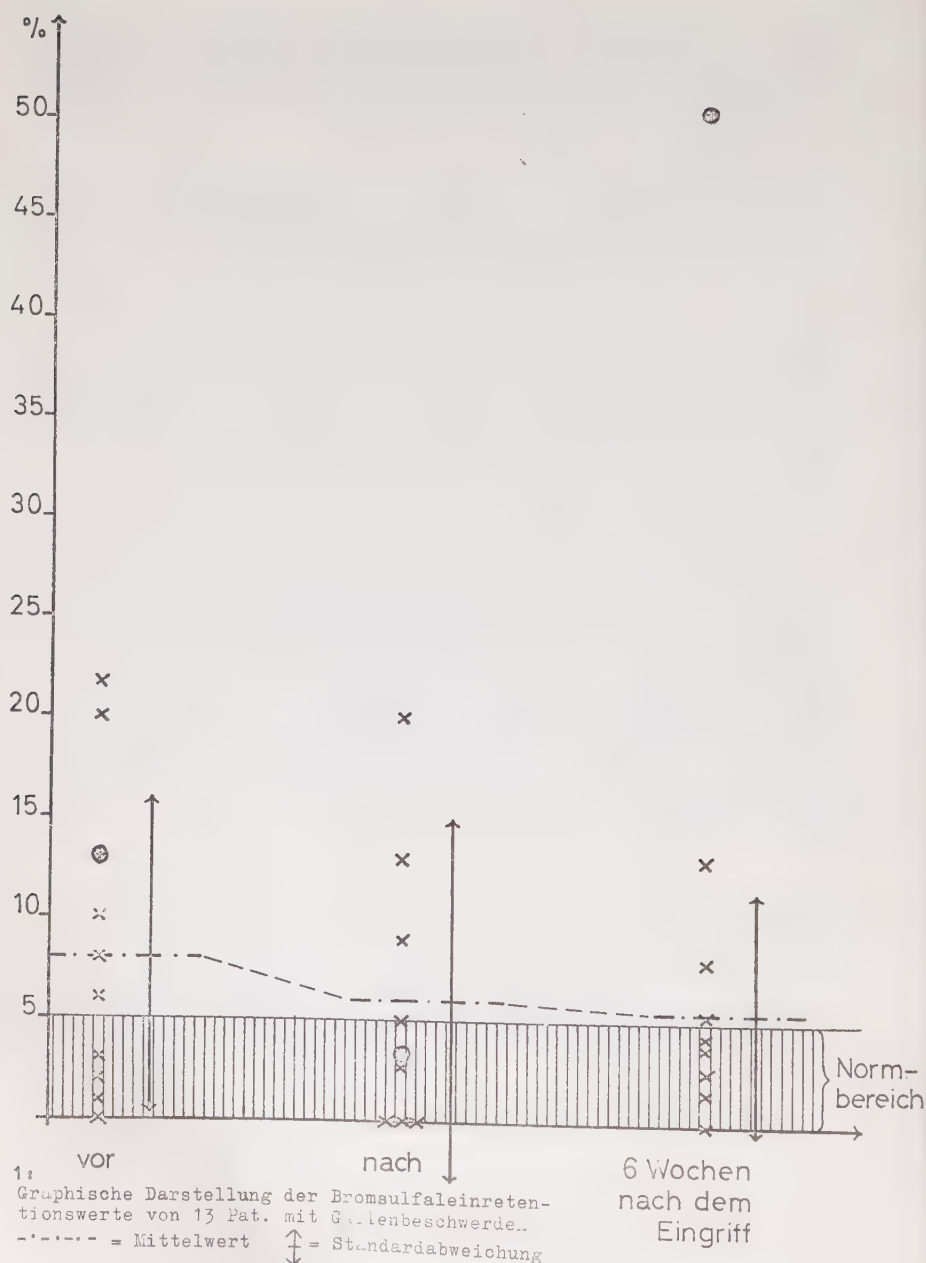
Die Durchschnittswerte sind durch parallel zur Abszisse gezogene, jeweils mit einem Punkt unterbrochene Linien kenntlich gemacht. Begrenzte Pfeile parallel zur Ordinate machen die Standardabweichung (22) deutlich.

Patient Kb.-Nr. 3921, in der Abb. 1 mit $\oplus$ dargestellt, blieb bei der Berechnung der Standardabweichung für die Bromsulfaleinretention unberücksichtigt.

Bei den Transaminasen sind die Ergebnisse von Patient Kb.-Nr. 3424 (Symbol: $\bigcirc$) und Kb.-Nr. 3440 (Symbol: $\blacktriangle$) nicht in die Berechnung eingegangen (siehe Abb. 2 und 3). Dies geschah im Hinblick auf die Tatsache, daß die Abweichungen das Bild des Kollektivs zu sehr beeinflussen hätten.

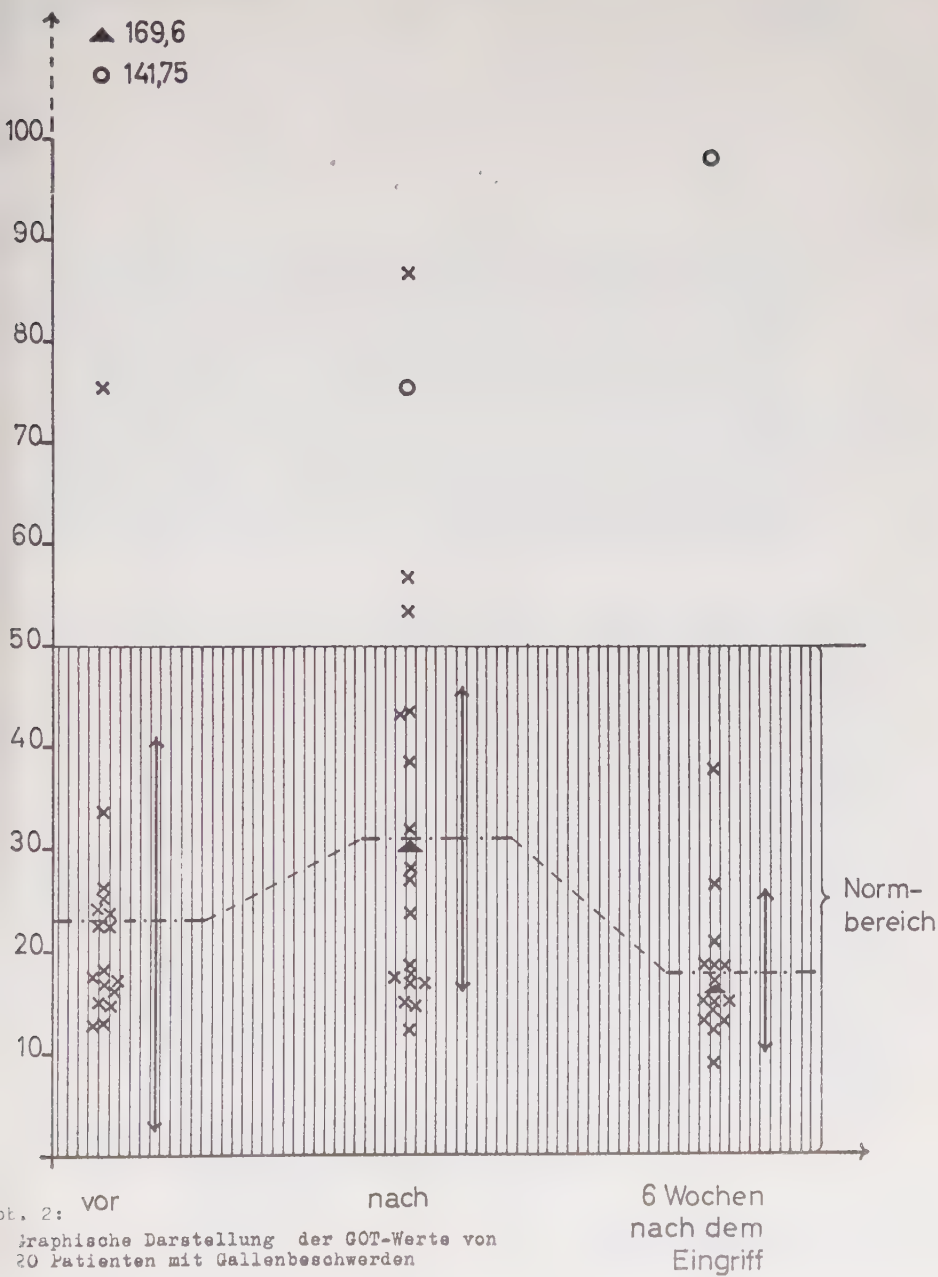
Man erkennt den stufenweisen Abfall der Bromsulfaleinretentionsmittelwerte (Abb. 1). Bei den Transaminase-Aktivitäten kommt es zunächst zu einem Anstieg, dem nach 6 Wochen ein Abfall folgt (Abb. 2 und 3). Wertet man die Ergebnisse nach dem t-Test statistisch aus, ohne die beiden Patientinnen mit dem pericholecystitischen Abszeß, Kb.-Nr. 3921 ($\oplus$), und dem Pankreaskopfkarzinom, Kb.-Nr. 3424 ($\bigcirc$), zu berücksichtigen, so ergibt sich beim Vergleich der einzelnen Phasen untereinander ein p, das größer als 0,05 ist. Infolgedessen müssen wir die Differenz als zufällig ansehen. Die Schwankungen sind nicht signifikant.

Bromsulfalein- retention



GOT

Wroblewski-Einheiten



GPT

Wroblewski-Einheiten

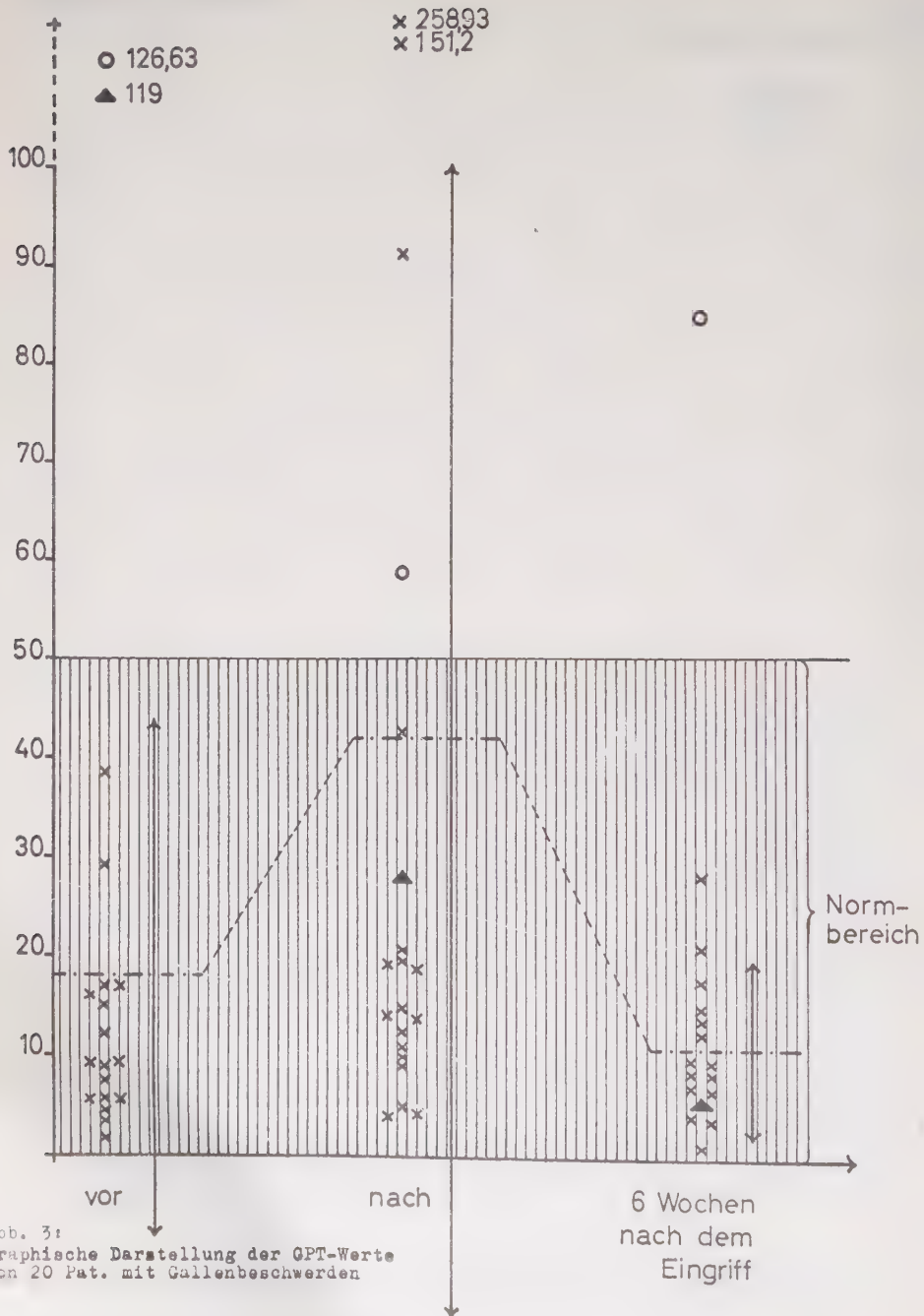


Abb. 3:
Graphische Darstellung der GPT-Werte
von 20 Pat. mit Gallenbeschwerden

eiweiß

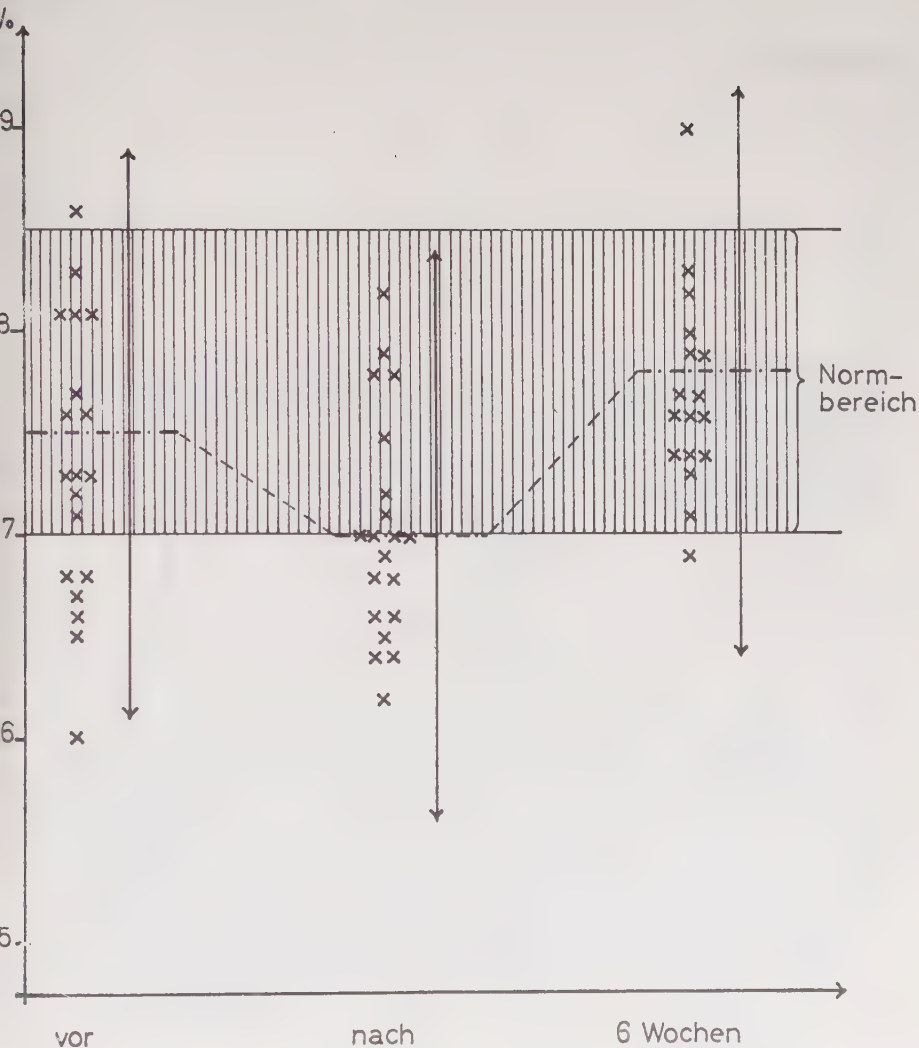


Abb. 4:

Graphische Darstellung der Serumeiweißwerte von 20 Patienten mit Gallenbeschwerden

6 Wochen
nach dem
Eingriff

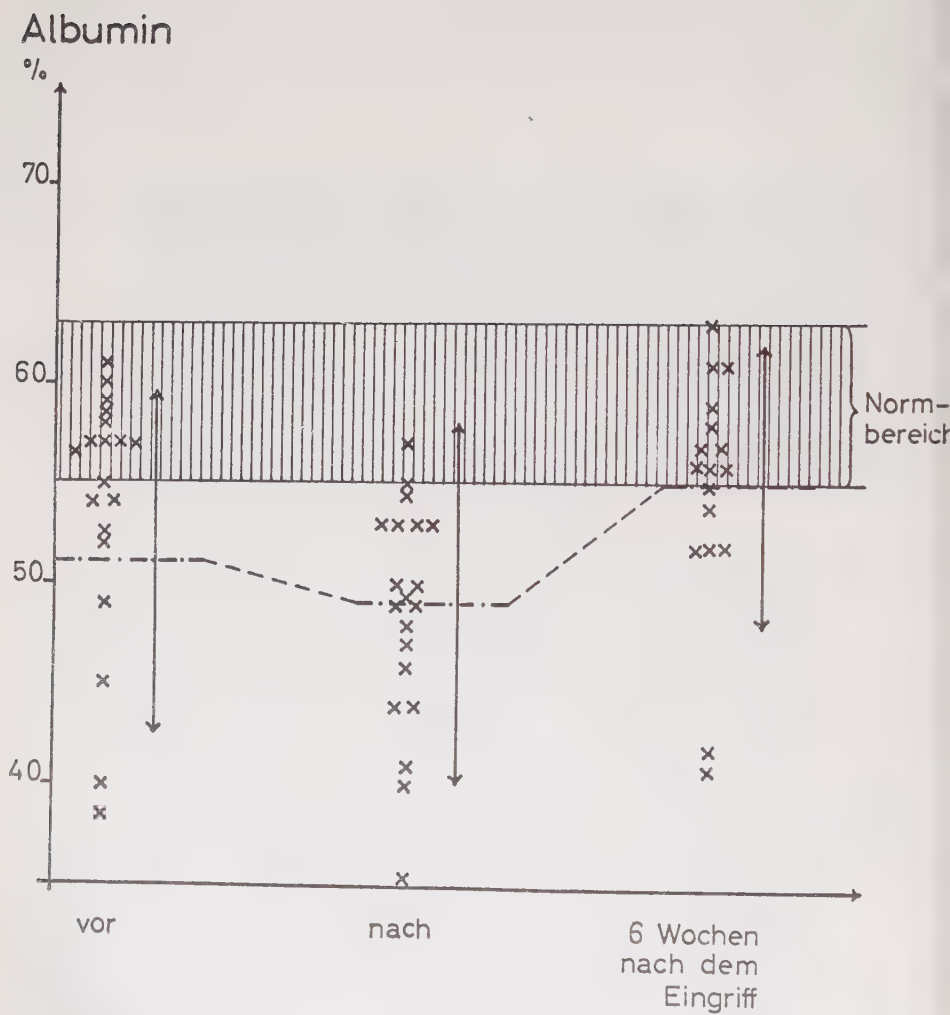


Abb. 5:

Graphische Darstellung der Albuminwerte
von 20 Pat. mit Gallenbeschwerden

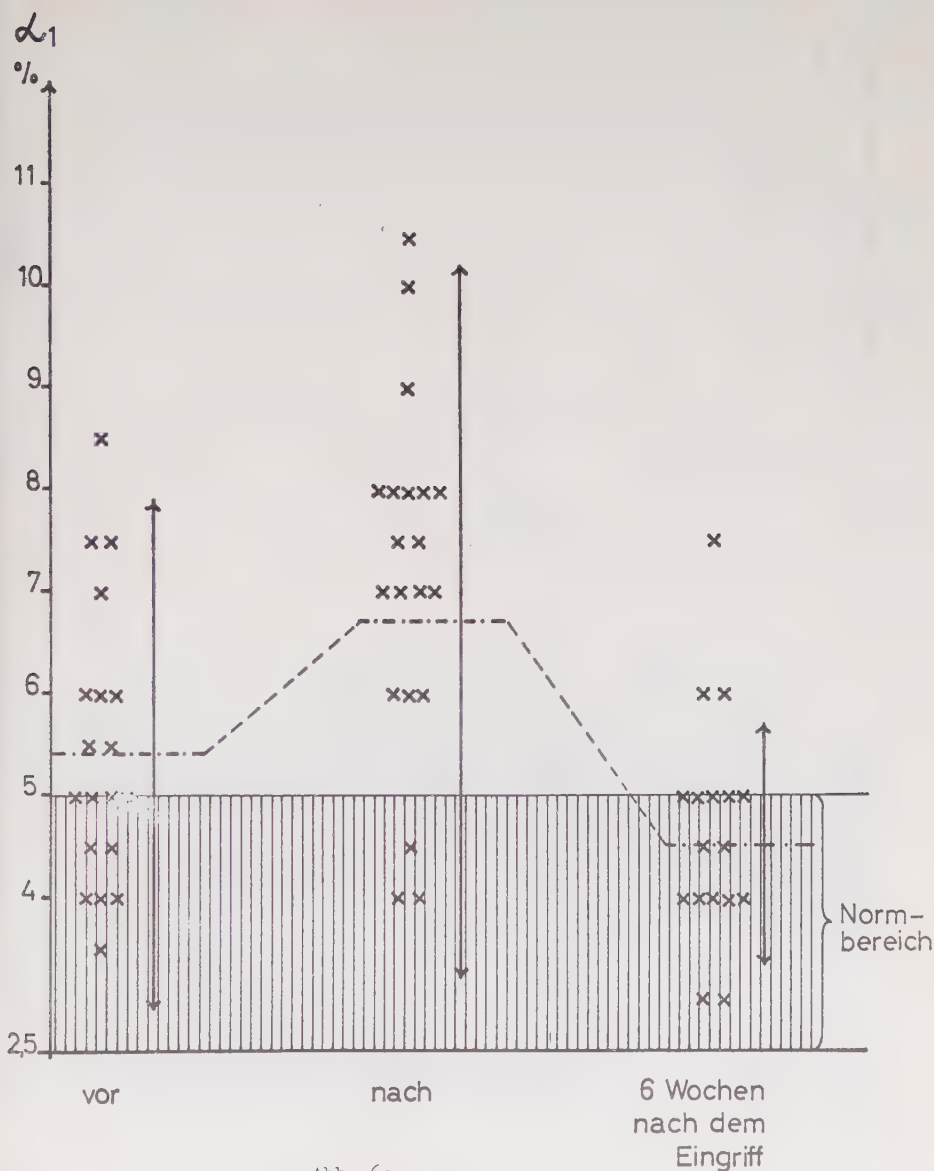


Abb. 6:
Graphische Darstellung der
 α_1 -Globulinwerte von 20 Pat.
mit Gallenbeschwerden

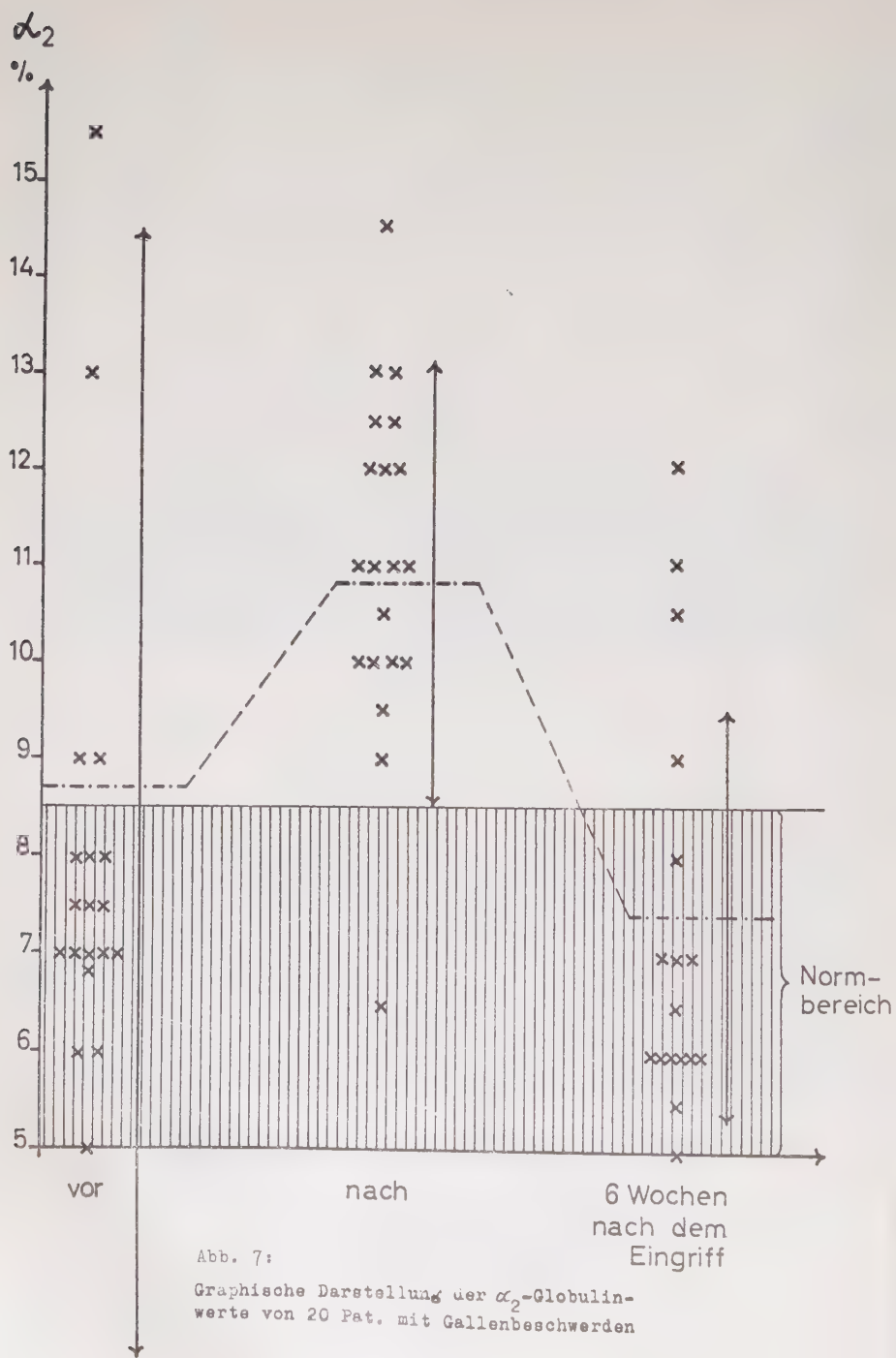
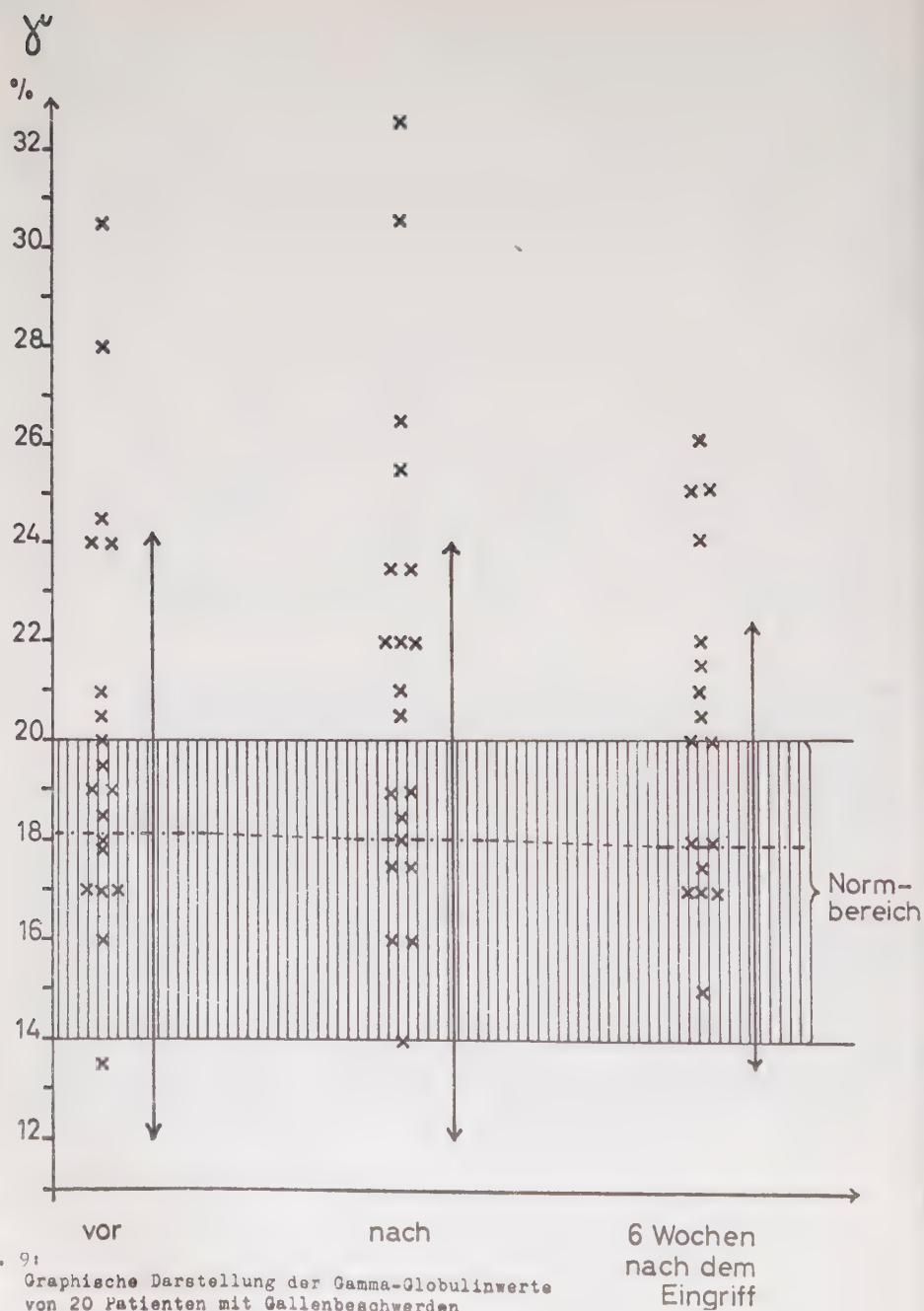


Abb. 7:

Graphische Darstellung der α_2 -Globulinwerte von 20 Pat. mit Gallenbeschwerden



3. Ergebnisse der 2. Gruppe und ihre Diskussion

Bei der zweiten Gruppe handelt es sich um Patienten mit Leistenhernien (Tabelle 2):

Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	β	γ
3136	1,4	16,68	0	6,6	58,5	5	8	12	16,5
	11	26,46	9,45	6,8	57,5	5	8	11	18,5
	2	21,69	8,32	7,4	59	4	6	10,5	20,5
3438	0	24,27	22,68	8,4	58,5	4	7,5	13	17
	12	37,8	35,43	7,0	46	9	13	14	18
	-	26,46	11,73	7,6	60,5	3,5	6,5	11	18,5
3557	0	5,67	3,78	-	55,5	5	8	13	18,5
	21	26,46	17,77	7,5	52	6	8,5	14	19,5
	7	10,58	12,29	7,5	56	4	7	13	20
3614	2,8	17,01	7,51	7,4	56,5	5	8,5	13	17
	6	24,19	6,99	7,2	58	6	11	12	13
	3,2	17,77	6,39	8,1	59	5	9	11	16
3804	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	23,81	20,79	7,4	66,5	3	3	15	12,5
4172	6	15,12	11,34	6	57	5	7	13	18
	26	26,46	16,77	6,7	55	4	13,0	14	14
	21	16,07	11,34	7,1	50	4,5	8,5	12	25

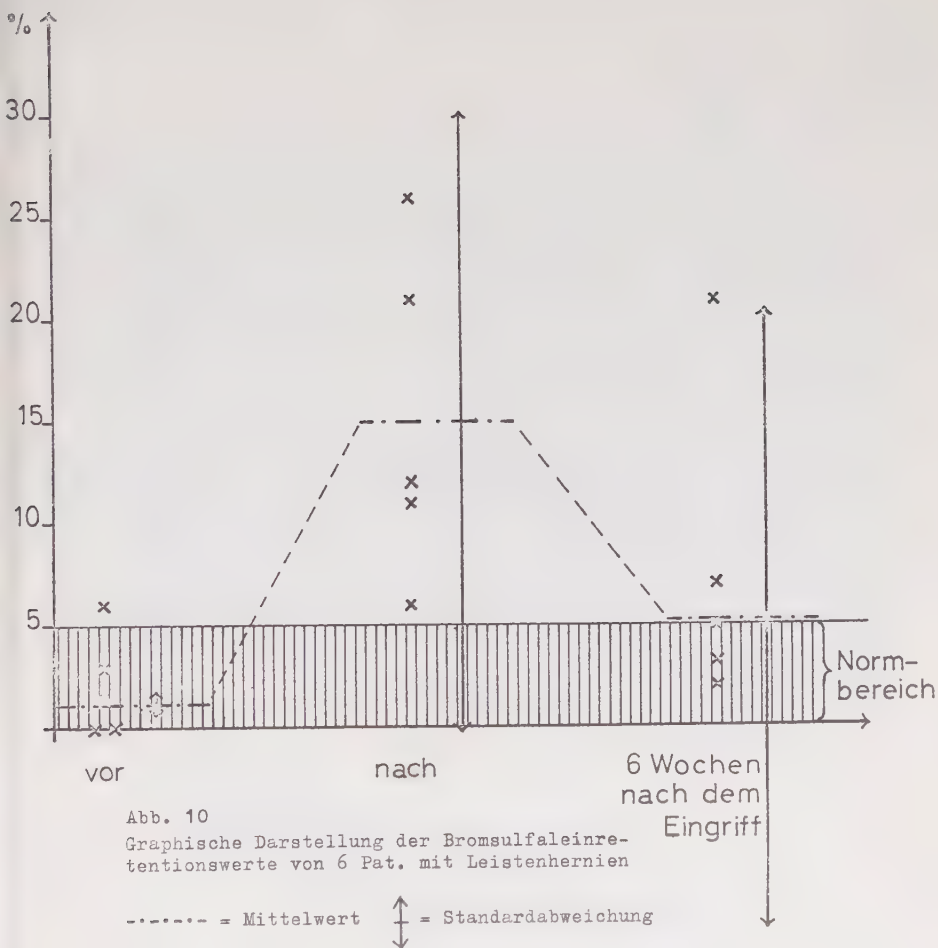
Fünf Patienten waren nach sechs Wochen wieder völlig hergestellt. Einer zeigte eine verzögerte Bromsulfaleinausscheidung und im Elektrophoresebild eine Gammaglobulin-Vermehrung. Der Patient ist über 60 Jahre und gehört damit in eine Altersgruppe, bei der es schon ohne sonstige pathologische Befunde zu einer Störung der Serumeiweißzusammensetzung kommen kann. Da die

Transaminasen sich unauffällig verhalten, dürften keinerlei Anhaltspunkte für einen Leberschaden gegeben sein.

In der graphischen Darstellung ist daß durch das Operations-trauma bedingte leichte Ansteigen der Transaminasen zu erkennen, die nach sechs Wochen wieder abgefallen sind. (Abb. 11 und 12).

Die Bromsulfaleinwerte stiegen postoperativ an (Abb. 10). Sie lagen nach sechs Wochen wieder im Normbereich bis auf einen, bei dem die anderen Werte aus den schon erwähnten Gründen im Sinne unserer Betrachtungen nicht pathologisch sind (Patient Kb.-Nr. 4172). Auch in dieser Gruppe sind mit $p > 0,05$ die Differenzen als zufällig anzusehen.

Bromsulfalein- retention



GOT
Wroblewski-Einheiten

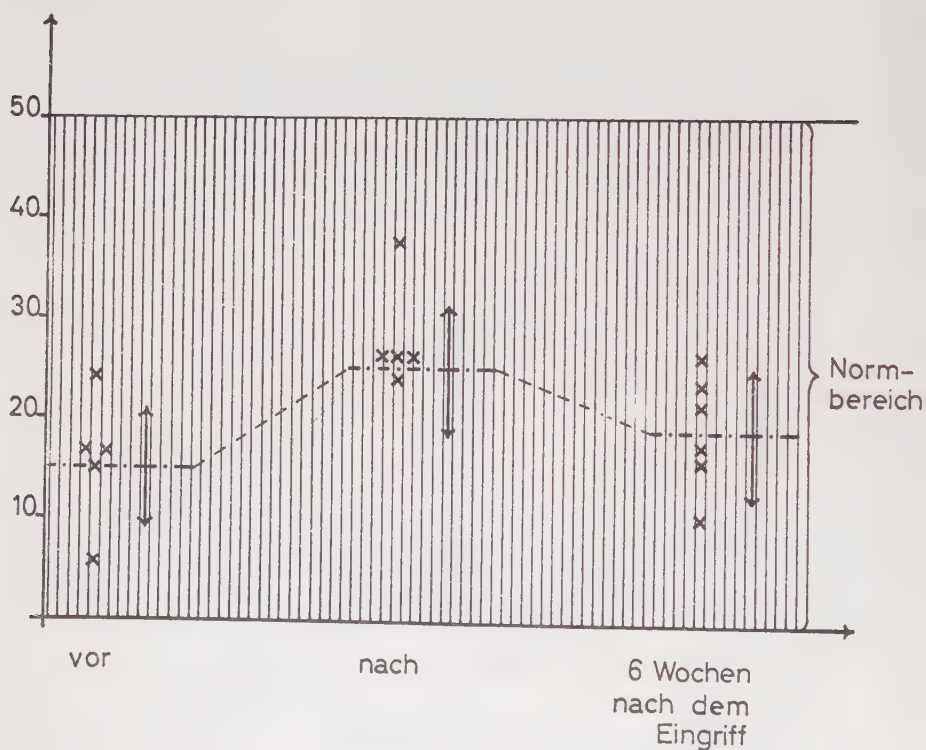


Abb. 11:
Graphische Darstellung der GOT-Werte von
6 Patienten mit Leistenhernien

GPT
Wroblewski-Einheiten

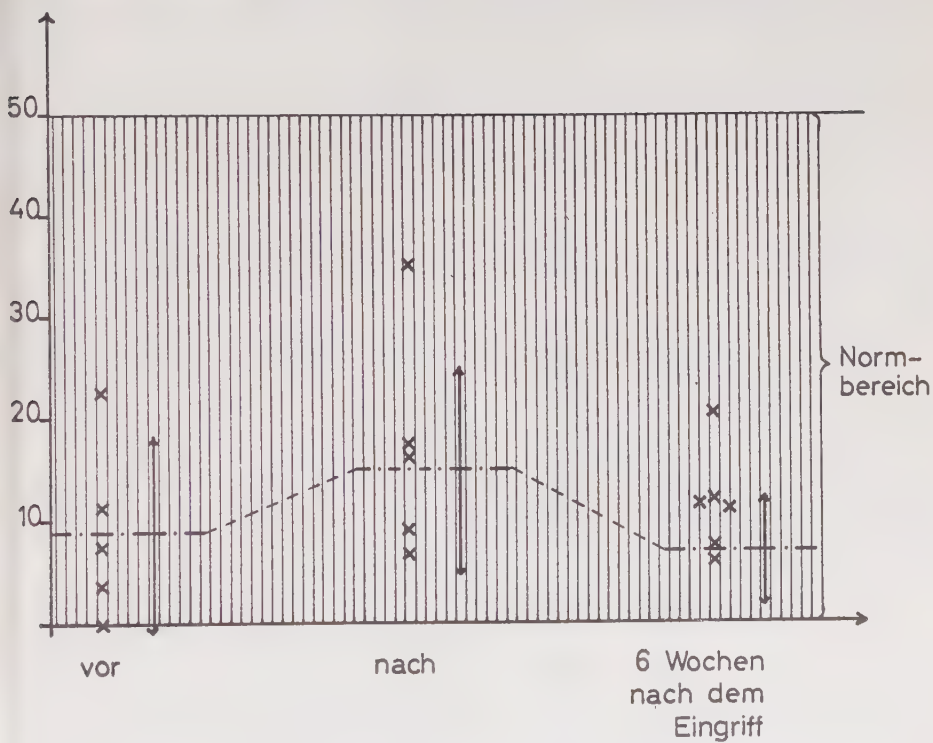


Abb. 12:

Graphische Darstellung der GPT-Werte
von 6 Patienten mit Leistenhernien

4. Ergebnisse der 3. Gruppe und ihre Diskussion

Die dritte Gruppe umfaßt 14 urologische Fälle. Bei allen wurden Steine mit unterschiedlichem Sitz von prävesikal bis ins Nierenbecken entfernt. Es handelt sich um 9 Männer und 5 Frauen differenter Altersgruppen.

Halothan wurde in einer Konzentration von bis zu 1 Vol.%
nie länger als eine Stunde verabfolgt.

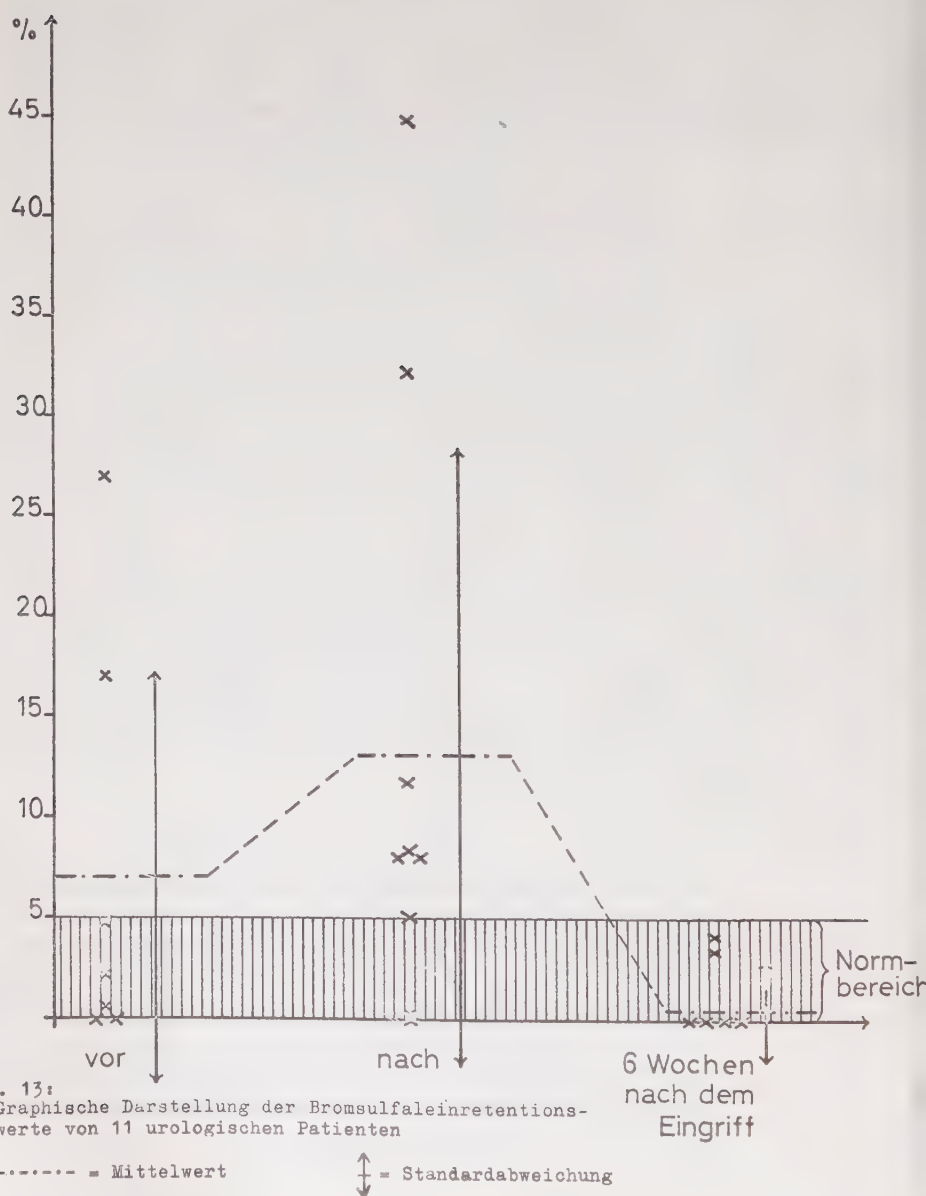
Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	B	γ
3229	0 8 4,2	32,13 51,92 22,68	35,91 21,68 19,85	7,8 6,7 7,2	58 60,5 58	6 6,5 5	7 9,5 8	11 10,0 11	18 13,5 18
3364	4,8 11,7 0	27,22 52,92 26,46	20,79 26,06 13,27	6,9 6,9 7,6	54,5 45,5 57	6 6 3	8 13 7	12,5 16,5 14	19 19 19
3531	- - 3,4	17,01 24,57 12,1	4,73 10,4 6,24	7,3 6 7	52 52 57,5	5 8 4	10 11 8	11,5 13 12	21,5 16 18,5
3586	17 8 -	17,01 18,9 19,66	12,29 10,02 12,29	8 7,8 8,5	65,5 52 58	5 6,5 5	7 10 7	11,5 14 15	11 17,5 15
3684	0 0 0	18,62 23,81 17,77	6,62 13,23 7,17	6,9 6,6 7,4	57 54 61	5 6 4	8 12 7	12,5 13,5 10	17,5 14,5 18
3708	27 32 0	26,46 35,91 16,41	12,46 26,46 10,4	8,1 6,8 7,5	52,5 50,5 52,5	5 8 5,5	9 12 7	16,5 14,5 15	17 15 20
3748	- - -	14,36 14,69 -	9,45 3,72 -	6,9 7,4 -	47 48 -	6,5 7,0 -	12 14 -	14,5 13 -	20 18 -
3813	- - -	12,1 37,8 -	4,35 7,56 -	7 6,5 -	53 54 -	6 7,5 -	7 9,5 -	15 11 -	19 18 -

Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	β	γ
3817	0,6	34,67	32,22	6,6	57	4	6	14	19
	-	24,19	16,07	6,9	38,5	6,5	17	10	28
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3844	-	15,12	6,24	7,5	57	4,5	7,5	12	19
	-	22,68	5,67	5,8	46	8	9	14	23
	-	23,06	15,69	7,7	53	6,0	7	13	21
3932	-	15,12	8,32	6,8	61	5	6	10	18
	8,3	16,63	10,77	6,6	52	6,5	10	14	17,5
	0	79,76	37,8	7,1	55	5	10	12	18
3988	-	12,47	5,37	6,8	49	7	11	14,5	18,5
	44,7	22,68	18,9	6,3	51	6	12	12	19
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4178	2,1	26,08	15,5	7,3	54,5	5	8	11,5	21
	0,1	17,03	11,34	7,5	39	11	16	14	20
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metz	-	9,07	5,67	8,1	33	7	13,5	14,5	32
	5	11,34	13,23	7,8	42	5	10,5	13,5	29
	-	15,88	4,73	8,3	52	4	7	13	24

Zur Tabelle 3 läßt sich generell bemerken, daß 50 % aller Patienten nach 6 Wochen völlig wiederhergestellt sind. Für den Rest konstatierten wir, soweit ein sechswöchiger Kontrollwert vorhanden ist, eine geringe Verschiebung der Serumeiweiße. Bei einem Kranken kam es zu einem Ansteigen der Transaminasen, wobei aber nur die GOT schwach pathologische Werte erreichte.

Die folgenden Kurven (Abb. 13, 14, 15) spiegeln die gleiche Gesetzmäßigkeit wieder, die wir fast immer gefunden haben. Nach der Operation steigen die Werte an, um im allgemeinen nach 6 Wochen zu ihrem Ausgangspunkt zurückgekehrt zu sein. Am längsten benötigt die Normalisierung der Serumeiweiße in Abhängigkeit von Alter und Allgemeinzustand. Die Abnahme des Gesamteiweißes ließe sich allein durch die Tatsache erklären, daß unseren Patienten zwischen 500 und 2000 ml Infusionslösung postoperativ zugeführt wurden (Macrodex, Tutofusin).

Bromsulfalein- retention



GOT

Wroblewski-Einheiten

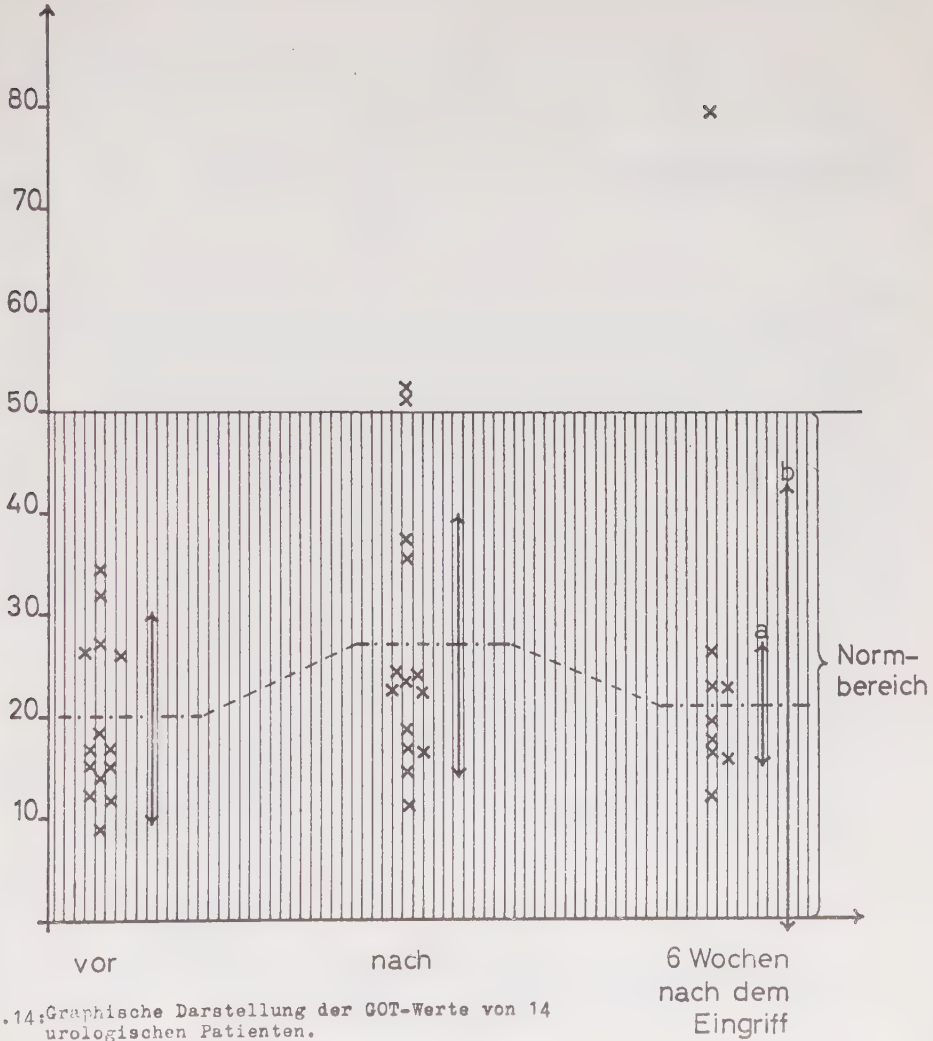


Abb. 14: Graphische Darstellung der GOT-Werte von 14 urologischen Patienten.

- $\updownarrow^a$ = korrigierte Standardabweichung.
 Der 6 Wochen nach dem Eingriff oberhalb des Normalbereiches liegende Wert wurde in die Berechnung nicht einbezogen.
- $\updownarrow^b$ = Standardabweichung, wenn alle Werte, die 6 Wochen nach dem Eingriff registriert wurden, Berücksichtigung fanden

GPT

Wroblewski-Einheiten

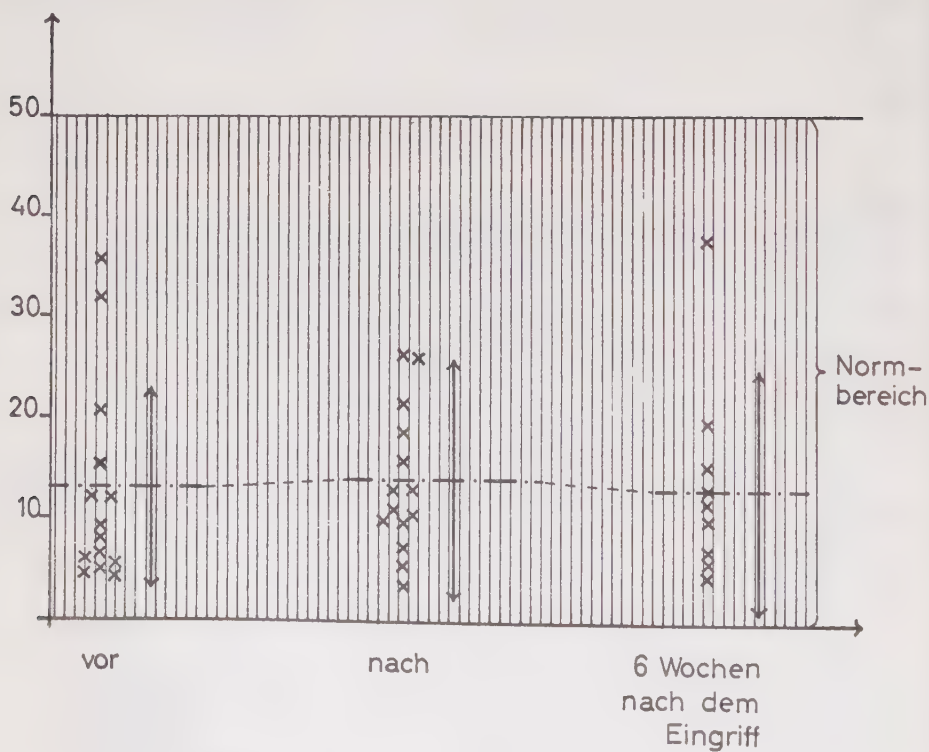


Abb. 15:

Graphische Darstellung der GPT-Werte
von 14 urologischen Patienten

5. Ergebnisse der 4. Gruppe und ihre Diskussion

Die vierte Gruppe bilden die Patienten mit verschiedenen Operationsindikationen, bei denen das Trauma gering war (Tabelle 4):

Kb.-Nr.	Broms.	GOT	GPT	Eiweiß	Alb.	α_1	α_2	β	γ
2131	-	37,8	32,13	-	-	-	-	-	-
	0	42,14	47,25	-	-	-	-	-	-
	-	22,68	13,23	7,7	61	4	7	12	16
2391	0,5	9,07	2,65	7	54	5	7	11	23
3142	-	7,56	5,67	-	-	-	-	-	-
	9	7,56	5,64	-	-	-	-	-	-
	0	15,88	4,91	7,1	55	5	7	11	22
3236	-	18,9	5,67	6,7	48,5	6	11	12	22,5
	-	15,12	10,4	5,7	51	7	12	13	17
	-	7,56	8,56	7,2	51	5,5	8	14,5	21
3439	-	32,13	8,69	6	58,5	6	10	11	14,5
	-	36,91	17,01	6	57	6	9,5	12	15,5
	-	15,12	5,67	8	63	5	8	11,5	12,5
3739	0	18,9	13,8	7,2	52	5	8	11,5	23,5
	-	21,89	5,67	6,7	49	6	11	14	20
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3842	0	15,12	11,72	6,5	56,5	6	11	12	14,5
	0	13,23	10,4	6,6	61	5	8,5	11	14,5
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3866	5	17,11	5,67	7	57	5	8	13	17
	5	15,12	5,67	7,5	54	5,5	11	14	15,5
	-	15,12	3,78	7,6	55	5	7,5	11,5	21
4143 ⊗	9,4	51,79	51,03	-	-	-	-	-	-
	22,5	35,91	31	8,1	52	3	12	9	24
	30,5	96,39	96,49	8,9	45	5	9	13	28
4233	5	13,23	3,21	6,5	50	5	9,5	12	23,5
	0	26,46	9,45	6,1	53	7	11	13	16
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5089	-	15,5	4,48	6,5	58	4	6	14	18
	1	8,71	5,29	6,8	51,5	6	9	10,5	23
	7	10,96	9,94	9,1	47	6	12	12	23

Klammern wir den Patienten mit der Kb.-Nr. 2391 wegen der fehlenden Kontrollen von der Betrachtung aus, so haben wir es mit vier Frauen und sechs Männern zu tun.

Wenn wir von einer Ausnahme (Kb.-Nr. 2131) absehen, bei der sich die Inhalation von Halothan über zwei Stunden und 25 Minuten erstreckte, zog sich die Einwirkung nie über eine Stunde hin.

Die Dosierung überschritt 1 Vol.% nur bei dem Patienten mit der Kb.-Nr. 4143 (⊗). Dieser wurde nicht mit Succinyl relaxiert und benötigte bis maximal 3 Vol.% Halothan. Bei ihm kam es zu einem stufenweisen Ansteigen der Bromsulfaleinwerte von präoperativ bis zur sechsten Woche postoperativ. Die Transaminasen fielen von einem pathologischen Wert präoperativ zunächst ab, um nach sechs Wochen das höchste Niveau zu erreichen. Die Elektrophorese deckte einen erhöhten Gammaglobulinspiegel auf. Die vermehrte Bromsulfaleinretention spräche, soweit man sie überhaupt zum Schaden in Beziehung setzen kann, für eine mittelschwere Leberfunktionsstörung. Ebenso ließe sich die Vermehrung der Transaminaseaktivitäten deuten (72). Da es nach Wroblewski und Mitarbeiter bei der experimentell gesicherten Hepatitis zu einer Erhöhung der GPT um das Tausendfache und der GOT um das Achthundertfache kommen kann, sprechen die diskutierten Werte jedoch nicht für einen schweren Parenchymschaden.

Der Fall ist ganz sicher nicht mit den in der Literatur beschriebenen akuten Leberaffektionen vergleichbar.

Leider war es nicht möglich, den Patienten zu einer weiteren Kontrolle einzubestellen. Seine schon präoperativ pathologischen Werte fanden bei der statistischen Berechnung keine Berücksichtigung.

Alle übrigen Resultate erschienen nach 6 Wochen mehr oder weniger wieder normalisiert (Abb. 16, 17, 18).

Bromsulfalein- retention

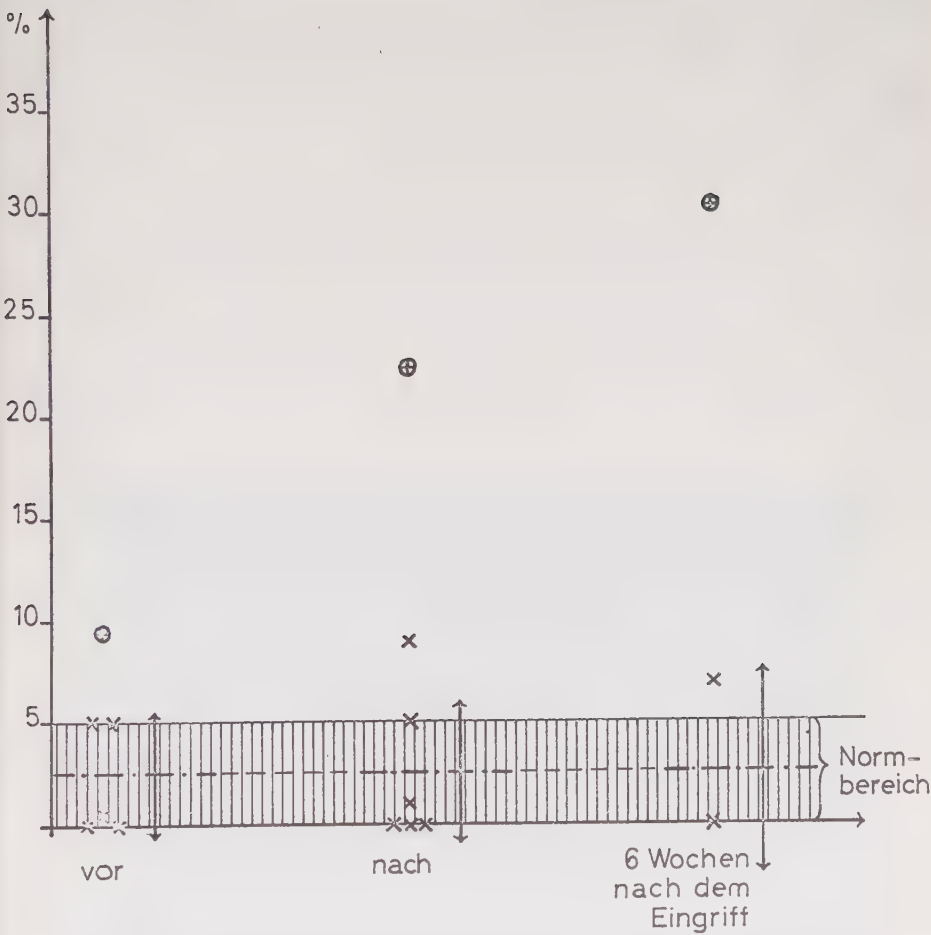


Abb. 16:
Graphische Darstellung der Bromsulfaleinretentionswerte von 9 Patienten
der Gruppe 4

----- = Mittelwert

↕ = Standardabweichung

GOT

Wróblewski-Einheiten

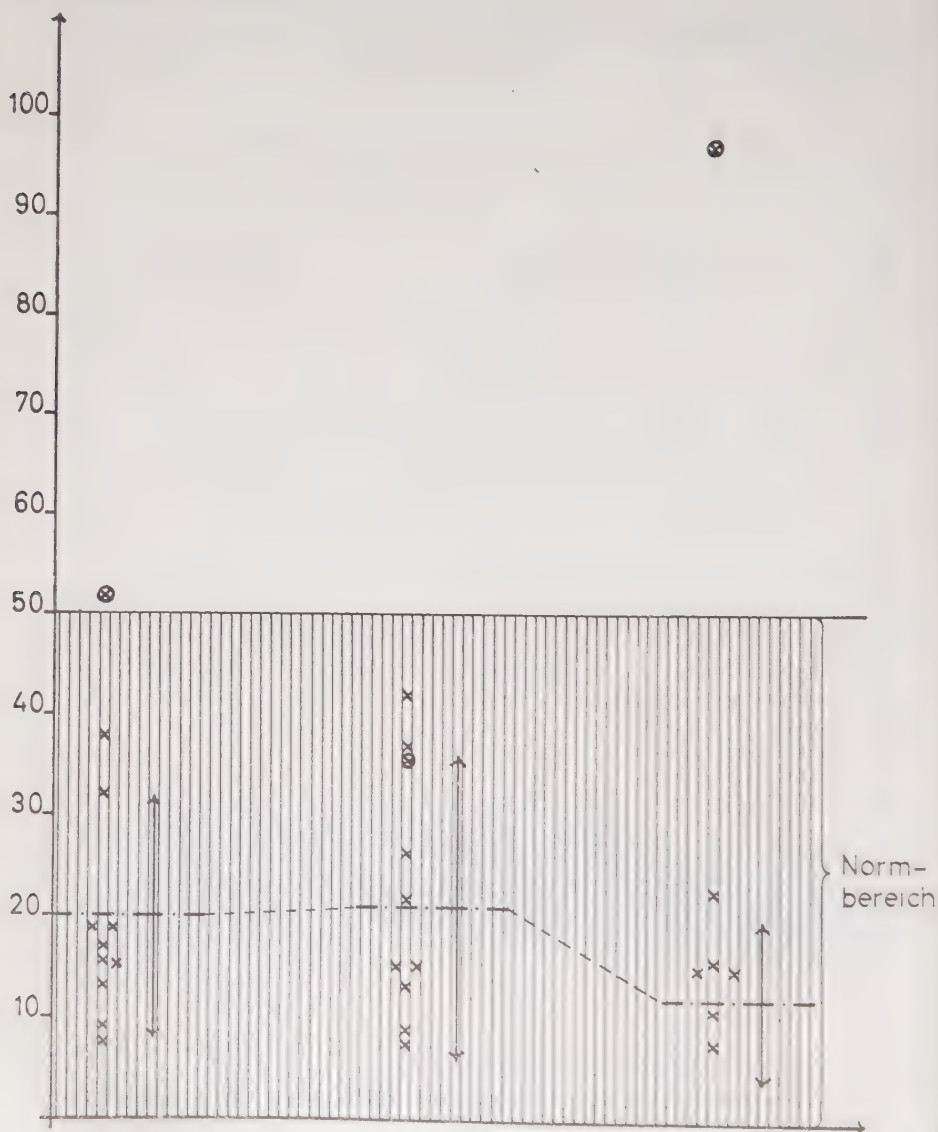


Abb. 17: vor nach
Graphische Darstellung der GOT-Werte
von 11 Patienten der Gruppe 4

6 Wochen
nach dem
Eingriff

GPT

Wroblewski-Einheiten

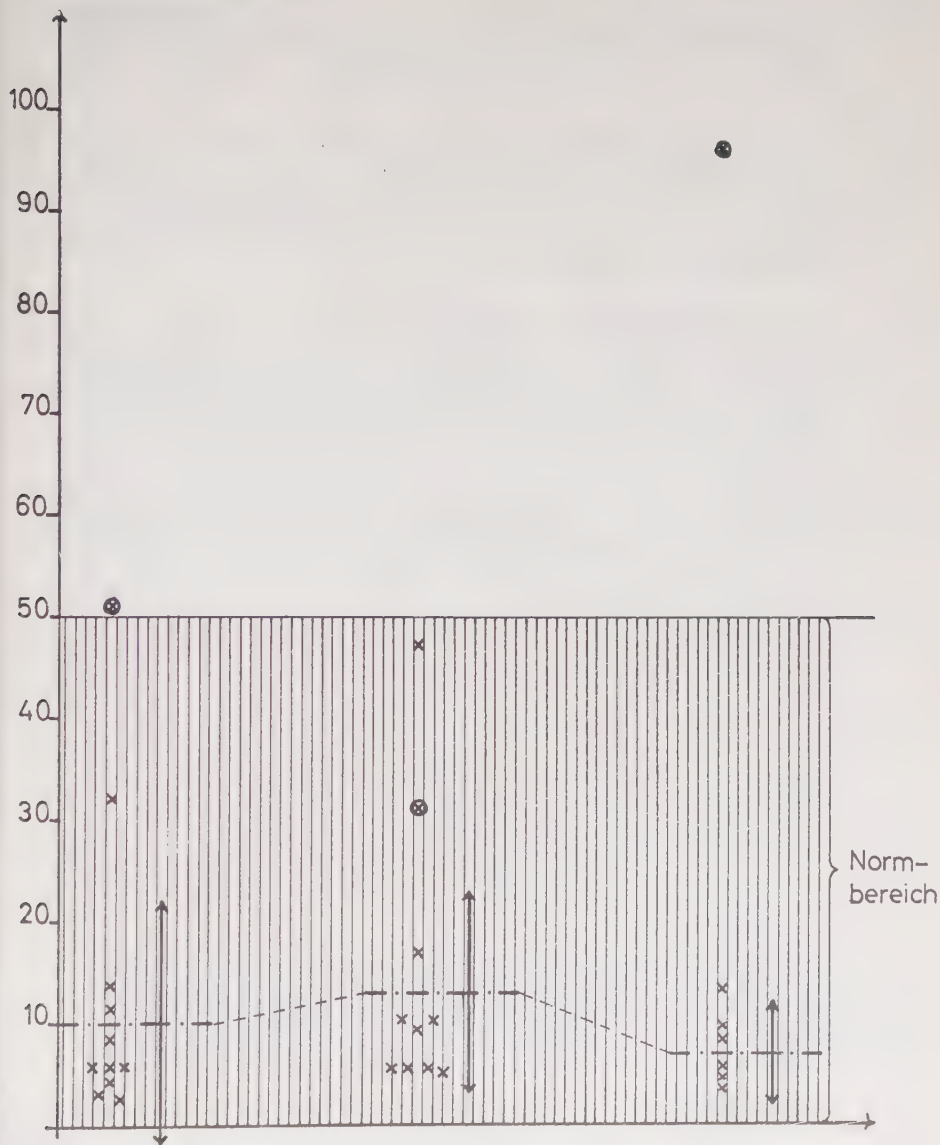


Abb. 18: vor

nach

6 Wochen
nach dem
Eingriff

Graphische Darstellung der GPT-Werte
von 11 Patienten der Gruppe 4

6. Zusammenfassende Darstellung aller auswertbaren Ergebnisse
der Gruppen 2 bis 4

Gibt die Aufteilung der Patienten in vier Gruppen auch die beste Übersicht bei der Betrachtung, so ist sie wegen der geringen Patientenzahl für die statistische Auswertung von Nachteil. Bekanntlich besitzt der t-Test bei einem größeren Kollektiv mehr Aussagekraft.

In den nun folgenden graphischen Darstellungen (Abb. 19 bis 27) haben wir daher die Gruppen 2 bis 4 zusammengefaßt. Ließen sich schon für die einzelnen Gruppen keine signifikanten Differenzen der Standardabweichungen erkennen (p größer als 0,05), so gilt dies auch für die Gesamtauswertung.

Die Gruppe 1 blieb unberücksichtigt, weil zwischen Leberfunktion und Gallenleiden enge Beziehungen bestehen.

[illegible]

nach

6 Wochen
nach dem
Eingriff

Graphische Darstellung der Bromsulfaleinretentions-
werde von den Pat. der Gruppe 2-4 mit Ausnahme des
Pat. Kb.-Nr. 4143 der Gruppe 4 (X)

— = Mittelwert $\updownarrow$ = Standardabweichung

GOT Wroblewski-Einheiten

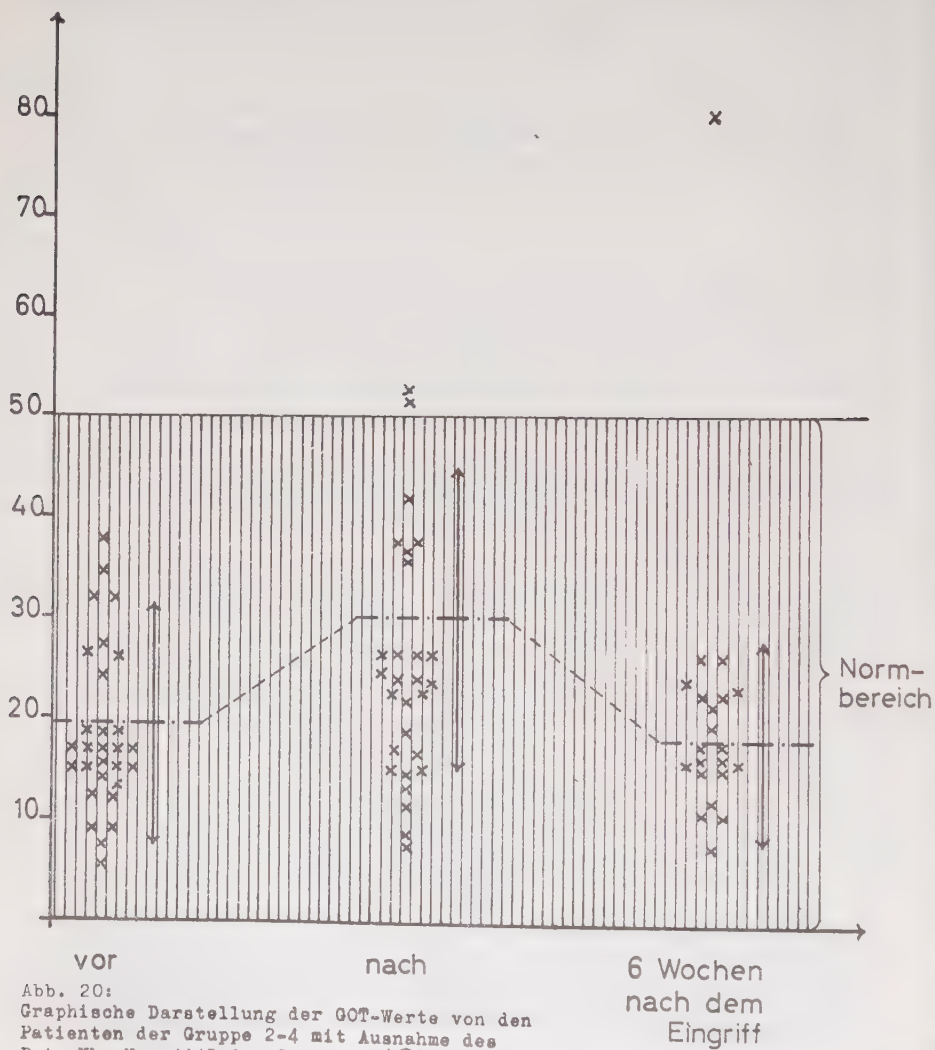


Abb. 20:
Graphische Darstellung der GOT-Werte von den
Patienten der Gruppe 2-4 mit Ausnahme des
Pat. Kb.-Nr. 4143 der Gruppe 4 (⊗)

GPT Wroblewski-Einheiten

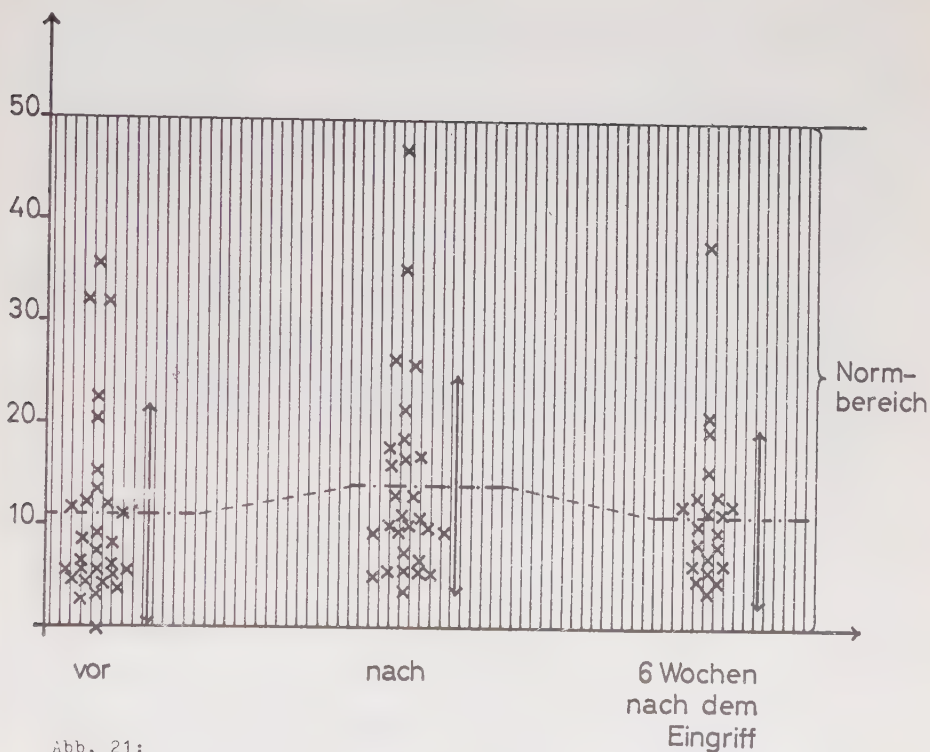


Abb. 21:

Graphische Darstellung der GPT-Werte von den Patienten der Gruppe 2-4 mit Ausnahme des Patienten Kb.-Nr. 4143 der Gruppe 4 (⊗)

Eiweiß
g%

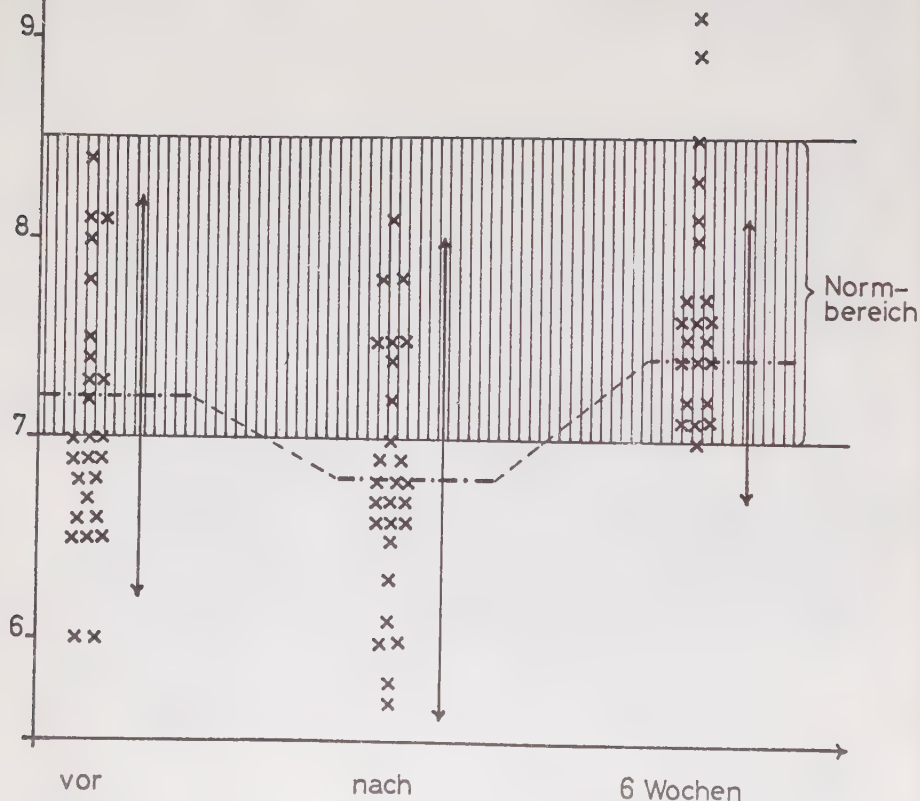


Abb. 22:

Graphische Darstellung der Serumeiweißwerte
von den Patienten der Gruppe 2 - 4

Albumin

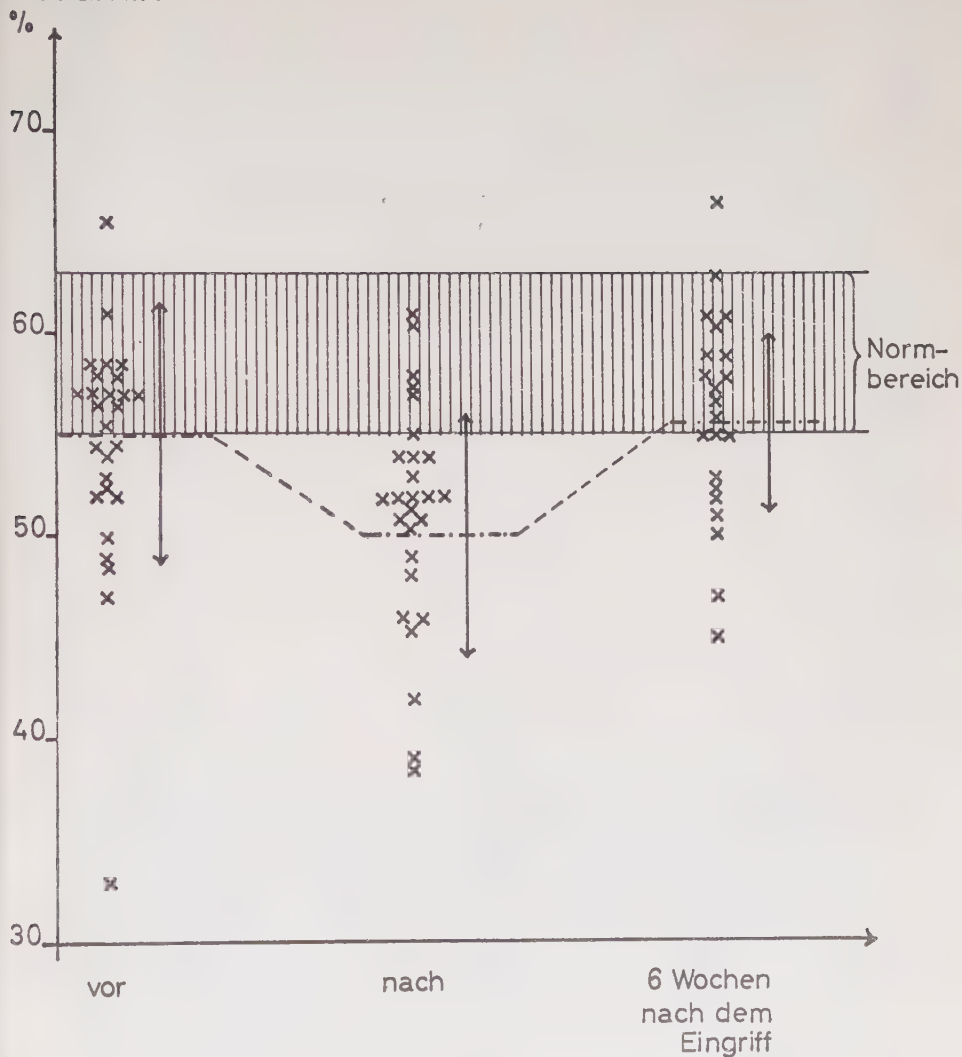
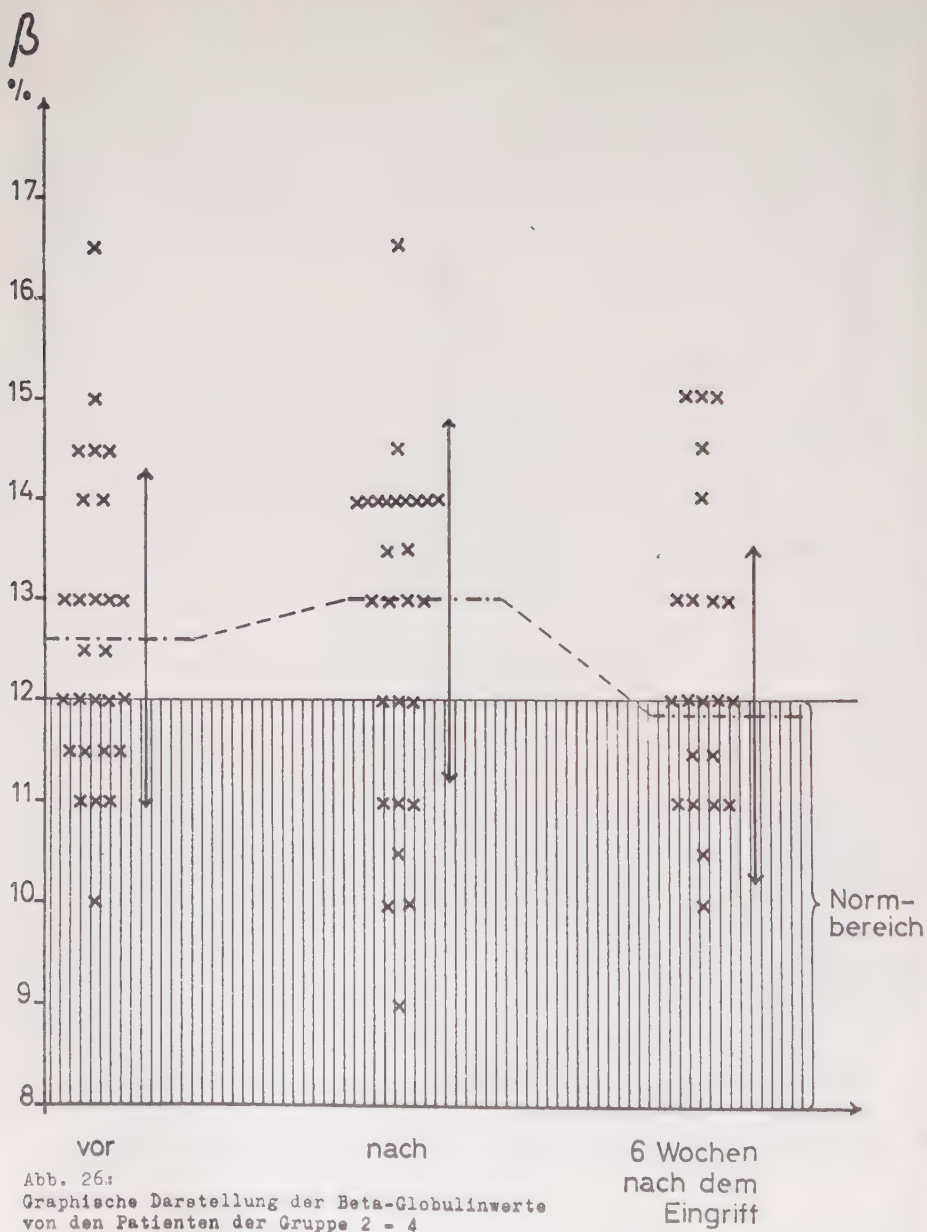


Abb. 23:

Graphische Darstellung der Albuminwerte
von den Patienten der Gruppe 2 - 4



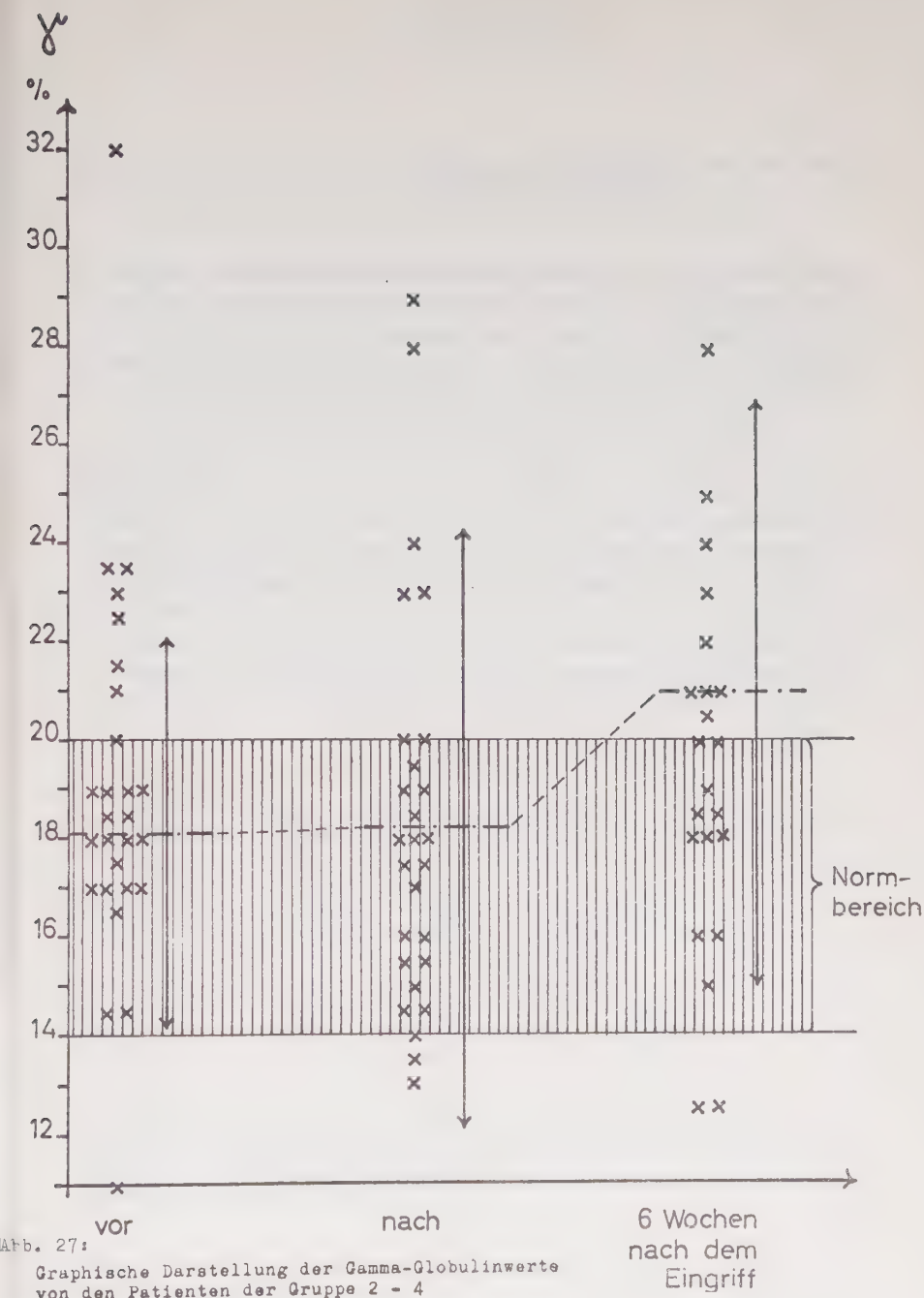


Abb. 27:

Graphische Darstellung der Gamma-Globulinwerte von den Patienten der Gruppe 2 - 4

7. Zustand der Leberfunktion eines Patienten nach 25 Halothan-Kurznarkosen

Bei dem Studium der bisher veröffentlichten Fälle drängt sich die Frage auf, ob der fatale Ausgang eher zu erwarten ist, wenn Halothan wiederholt zur Anwendung gelangt. Aus unserer Klinik läßt sich folgender Bericht zu diesem Thema beisteuern.

Ein 18-jähriger Mann, der in der Jugend einen Unfall mit Beckenfraktur und Harnleiterabriß erlitt, kam im Oktober 1962 bei uns zur Aufnahme, nachdem er schon häufig in auswärtigen Krankenhäusern wegen einer bestehenden Striktur der Urethra bougiert worden war. Bei uns wurde eine Sectio alta wegen einer Retentionscyste in Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Narkose vorgenommen. Anschließend waren Bougierungen und mehrere Cystogramme in Halothan-Narkose erforderlich. Leider können wir die Zahl der kurzen Halothan-Inhalationen nicht genau eruieren. Der Patient selbst gibt an, daß er 1963 mindestens 25 Eingriffe erlebte.

Die Überwachung der Leberfunktion ergab am 22.12.1963:

Bromsulphaleinretention = 0,5 %	
GOT = 9,07 E	GPT = 2,65 E
Gesamteiweiß = 7,0	
Albumin	= 54 %
Alpha ₁ = 5 %	Alpha ₂ = 7 %
Beta = 11 %	Gamma = 23 %

Diese Werte sind alle normal. Daraus läßt sich schließen, daß Halothan in unserem Falle bei mehrfacher Anwendung die Leber nicht anfälliger für eine Wiederholung der Inhalation machte.

8. Effekt der mit Halothan kombinierten Narkotika bei
florider Hepatitis

Obwohl gerade bei Lebererkrankungen Halothan als Narkotikum der Wahl bezeichnet wurde, waren wir in einem Falle von florider Hepatitis mit Strangulationsileus bei Zustand nach Appendektomie besonders vorsichtig. Wir führten die notwendige Operation mit Barbiturat, Lachgas-Sauerstoff und Succinylcholin durch.

Präoperativ bestimmten wir die GOT mit 2434 E und die GPT mit 800 E. Auch die Ergebnisse der anderen Funktionsproben ließen an der Diagnose Hepatitis keinen Zweifel. Postoperativ kam es zu einem Absinken der Transaminase-Einheiten auf 164 für die GOT und 206 für die GPT. Monate später waren bei einer Kontrolle alle Befunde normalisiert. Daraus dürfte gefolgert werden, daß das bei unserer Narkose verwendete Barbiturat und die übrigen Narkosemittel keinen Einfluß auf die Leberfunktion haben.

IV. S c h l u ß f o l g e r u n g

Betrachtet man die drei besonderen Indikationen, die noch bestehende Cholelithiasis, das Pankreaskopfkarzinom und das Narbenulcus nach Verbrennung mit einer chronischen Leberfunktionsstörung, die nach dem Eingriff progredient wurde, für sich, so kann man für alle anderen Fälle feststellen, daß keine wesentliche Beeinträchtigung der Leber vorkam. Bei den Patienten, bei denen nach sechs Wochen noch keine endgültige Normalisierung aller Werte eingetreten war, lag nur noch eine Verschiebung der Serumeiweiße vor. Hauptsächlich waren die Patienten betroffen, die das fünfzigste Lebensjahr überschritten hatten, oder solche, die einen längeren und schwereren Eingriff erlebten. Im übrigen bestand zwischen der Höhe der Halothan-Konzentration und der Inhalationsdauer sowie den Veränderungen in den Eiweißfraktionen keine Korrelation.

Die wenigen von der Norm abweichenden Befunde lassen sich unseres Erachtens entweder auf den Krankheitszustand unserer Patienten oder die Art des bei ihnen durchgeführten chirurgischen Eingriffes zurückführen, denn unsere Beobachtungen bestätigen die bekannte Tatsache, daß Operationen im oberen Abdomen viel häufiger mit Veränderungen der Leberfunktionsteste einhergehen als andere chirurgische Eingriffe.

Unsere Untersuchungen ergaben jedenfalls keinen Hinweis, daß Halothan für irgendeine der registrierten Veränderungen allein verantwortlich war.

Es fehlt ohne Zweifel noch der Beweis, ob und inwieweit Halothan bei den bekanntgewordenen fatalen Leberschäden ursächlich mit im Spiel war. Bedenkt man jedoch, daß die jährliche Häufigkeit von infektiöser Hepatitis in Europa und Nordamerika auf 250 Fälle pro Million der Bevölkerung geschätzt wird, so fällt es nicht schwer, die postoperative Ikterusfrequenz als Koinzidenzphaenomen zu erklären.

V. Zusammenfassung

Um festzustellen, welchen Einfluß Halothan auf die Leber hat, wurden an 51 Patienten prä- und postoperativ sowie 6 Wochen später Leberfunktionsproben vorgenommen.

In einem Falle fielen diese bereits vor dem Eingriff pathologisch aus. Bei diesem Patienten stiegen die Werte für die Transaminasen nach einem postoperativen Abfall bis zur 6. Woche über den bereits erhöhten Ausgangswert an. Gleichzeitig kam es zu einer laufenden Vermehrung der schon präoperativ pathologischen Bromsulfaleinretention. Da der Fall nicht weiter verfolgt werden konnte, ließ sich eine endgültige Diagnose nicht stellen. Es handelte sich aber ganz sicher nicht um eine akute Leberaffektion, wie sie in der Literatur im Zusammenhang mit der Halothan-Anwendung mehrfach beschrieben wurde.

Alle anderen Patienten zeigten keine wesentlichen Auffälligkeiten.

Ein Patient erlebte mindestens 25 Halothan-Narkosen. Da die Funktion seiner Leber unbeeinträchtigt blieb, ließ sich folgern, daß Halothan bei ihm keinen sensibilisierenden Effekt auf dieses Organ ausübte.

Für eine Hepatotoxizität von Halothan ergab sich im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen kein Anhalt.

VI. Literaturverzeichnis

1. Affolter, H., Hartmann, G., Kapfhammer, V. und S. Scheidegger:
Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger Halothan-Narkose.
Schw. med. Wschr. 94, 396 (1964)
2. Barton, J.D.M.: Jaundice and Halothan.
Lancet 1959/I, 1097
3. Boehringer Mannheim: GOT-Test, GPT-Test. September 1962.
4. Brindle, G.F., Gilbert, R.G.B., Millar, R.A.:
The use of Fluothane in anaesthesia for Neurosurgery:
a Preliminary Report.
Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 265 (1957)
5. Brody, G.L., Sweet, R.B.:
Halothan Anesthesia as a Possible Cause of Massive Hepatic
Necrosis.
Anesthesiology 24, 29 (1963)
6. Bunker, J.P. and C.M. Blumenfeld:
Livernecrosis after Halothan Anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 531 (1963)
7. Burnap, T.K., Galla, S.J., Vandam, L.D.:
Anesthetic, Circulatory and Respiratory Effects of Fluothane.
Anesthesiology 19, 307 (1958)
8. Burns, T.H.S., Mushin, W.W., Organe, G.S.W., Robertson, J.D.:
Clinical Investigations of Halothane.
Brit. Med. J. 1957/II, 483

9. Carson, J.S., Harkness, T.T., Hampton, L.J., Chase, H.F.:
Clinical Experiences with Fluothane.
Ann. Surg. 149, 100 (1959)
10. Cavaliere, R. und G. Moricca: Effetti del fluotano sul fegato.
Minerva anest. 26, 359 (1960)
11. Chadwick, D.A.: Massive Hepatic Necrosis associated with
Halothane Anaesthesia.
Lancet 1964/I, 793
12. Chamberlain, G.: Liver Damage after Halothane Anaesthesia.
Brit. Med. J. 1963/I, 1524
13. Clementsen, H.J., Wolff, G., Hügin, W.:
Die Funktionsveränderungen des E.M.O. Inhalers durch Kombina-
tion mit dem Ambu-Beatmungsbeutel und Ruben-Ventil.
Der Anaesthesist 13, 15 (1964)
14. Davis, H.A., Leonard, D.D., Quitmeyer, V.E.:
Effects of Halothane on Liver in Protein-Deficient Mice.
Anesthesiology 22, 131 (1961)
15. Dawson, B., Jones, R.R., Schnelle, N., Hartridge, V.B.,
Pålson, J.A., Adson, M.A., Summerskill, W.H.J.:
Halothane and Ether Anesthesia in Gallbladder and Bile Duct
Surgery: A Retrospective Study into Mortality and Hepato-
biliary Complications.
Anesth. Analg. Curr. Res. 42, 759 (1963)
16. Deacon, L.A.: Liver Damage after Halothane.
Brit. Med. J. 1963/II, 56
17. Dobkin, A.B.: Jaundice and Halothane.
Lancet 1959/I, 1284

18. Doenicke, A.: Das Verhalten einiger Leberfunktionen und des Elektrolythaushaltes beim postoperativen Schockereignis. Langenbecks Arch.klin.Chir. 301, 148 (1962)
19. Editorial: Liver damage after Halothan. Brit. med. J. 1963/I, 1494
20. Forgacs, I.: Über Erfahrungen mit Halothan. Der Anaesthesist 9, 228 (1960)
21. Fredericks, L.E.: Anesthesia for patients with jaundice. Amer. J. Gastroent. 36, 44 (1961)
22. Gebelein, H., Heite, H.J.: Statistische Urteilsbildung. Springer-Verlag Berlin 1951.
23. Geikler, H., Gmyrek, G. und W. Wagner: Klinische Erfahrungen mit dem Inhalationsnarkotikum Fluothane. Zbl. Chir. 85, 1423 (1960)
24. Gibson, J.A.: Fluothane Toxicity: Pathological Studies of Mouse Liver and Kidney.
25. Gordon, J.: Jaundice associated with Halothane Anaesthesia. Anesthesia 18, 299 (1963)
26. Green, G.: Fluothane und die Leber. Eine pharmakologische und statistische Bewertung. In "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, Seite 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964
27. Green, H., Ngai, S.H., Sulak, M.H., Crown, J.B., Slogum, H.C.: Effects of Anesthetic Agents on Hepatic Structure and Function in Dogs. Anesthesiology 20, 776 (1959)

28. Haley, F.C. and G.M. Wyant: The Effect of Halothane on the Liver of Dogs Exposed to mild Hypoxia.
Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 271 (1959)
29. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963
30. Heidenberg, W.J., Torio, I.S., Cebula, J.:
Halothane Hepatitis. An American Disease?
Lancet 1963/I, 1185 (1963)
31. Henke, D., Schuster, R.: Zur Frage der Hepatotoxizität von Fluothane aus klinischer Sicht.
Bruns' Beitr.klin.Chir. 208, 162 (1964)
32. Herfarth, C. und K. Körner: Beitrag zum Problem des postoperativen Ikterus.
Der Chirurg 35, 206 (1964)
33. Hohmann, G.: Fluothane-Anästhesie. Eine Übersicht mit Berichten über einige Untersuchungen.
Berl. Med. 11, 13 (1960)
34. Hügin, W.: Halothan - Eine Übersicht und Bewertung.
Der Anaesthesist 13, 306 (1964)
35. Jones, W.M., Margolis, G., Stephen, C.R.:
Hepatotoxicity of Inhalation Anesthetic Drugs.
Anesthesiology 19, 715 (1958)
36. Johnstone, M.: The Human Cardiovascular Response to Fluothane Anesthesia.
Brit. J. Anaesth. 28, 392 (1956)

37. Johnstone, M.: Fluothane.
Brit. Med. J. 1957/II, 641
38. Johnstone, M.: A clinical assessment of halothane (fluothane).
Anaesthesia 13, 196 (1958)
39. Johnstone, M.: Action du Fluothane sur le Foie.
Anesth. Analg. Réanim. 19, 77 (1962)
40. Johnstone, M.: Leberschäden bei chirurgischen Patienten.
Der Anaesthesist 13, 283 (1964)
41. Keéri Szántó, M. and F. Lafleur:
Postanesthetic Liver Complications in a General Hospital:
A statistical Study.
Can. Anaesth. Soc. J. 10, 531 (1963)
42. Kerbel, N.C. and I.M. Hillard: Halothane Hepatotoxicity.
Canad. Med. Ass. J. 89, 944 (1963)
43. Kirchner, E.: 2500 Kurznarkosen mit Halothan-Lachgas-Sauerstoff.
Der Anaesthesist 10, 65 (1961)
44. Krantz, J.C., Park, C.S., Truitt, E.B., Ling, A.S.C.:
Anesthesia LVII: a Further Study of the Anesthetic Properties
of 1,1,1-Trifluoro-2,2-Bromochlorethane (Fluothane).
Anesthesiology 19, 38 (1958)
45. Lindenbaum, J. and E. Leifer: Hepatic Necrosis associated
with Halothane Anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 525 (1963)

46. Lindner, J.: Leberfunktion und operativer Eingriff aus pathologischer Sicht.
In "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, Seite 7, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964
47. Little, D.M., Barbour, C.M.:
Hepatic Function Following Fluothane Anesthesia.
Anesthesiology 19, 105 (1958)
48. Louw, J.: Halothane Jaundice.
S.A. Medical Journal 38, 387 (1964)
49. Macby, M.J.: Recent Concepts in the Treatment of Portal Hypertension.
New Engl. J. Med. 268, 558 (1963)
50. Merck, E., Darmstadt: Richtlinien für die Funktionsprüfung der Leber. 1962.
51. Morris, L.E. and S.A. Feldman:
Influence of hypercarbia and hypotension upon liver damage following halothane anaesthesia.
Anaesthesia 18, 32 (1963)
52. Oehmig, H.: Halothan-Narkose: Das Phänomen der Isokonzentration.
Der Anaesthesist 11, 156 (1962)
53. Pfleiderer, Th.: Zur Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen.
In "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, Seite 27, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

54. Pope, E.S.: Halothane: A Report on its use in twenty-five selected Cases of Pulmonare or Cardial Disease.
Anesthesia 12, 405 (1957)
55. Popper, H. und F. Schaffner: Die Leber.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962
56. Raventos, J.: The Action of Fluothane - a New Volatile Anaesthetic.
Brit. J. Pharmacol. 11, 394 (1956)
57. Robson, J.G., Sheridan, C.A.:
Preliminary Investigation with Fluothane.
Anesth. Analg. Curr. Res. 36, 62 (1957)
58. Sherlock, S.: Diseases of the liver and Biliary System.
Blackwell, Oxford 1963.
59. Siess, M., Schmidt, B., Oehmig, H., Kirchner, E.:
Vergleichende Untersuchungen über narkotische Wirkung und Toxizität von Halothan und Chloroform an der Maus.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 206, 461 (1963)
60. Stephen, C.R., Grosskreutz, D.C., Lawrence, J.H.A., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., Coughlin, J.:
Evaluation of Fluothane for Clinical Anaesthesia.
Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 246 (1957)
61. Stephen, C.R., Margolis, G., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M.: Laboratory Observations with Fluothane.
Anesthesiology 19, 770 (1958)

62. Suckling, C.W.: Some Chemical and Physical Factors in the Development of Fluothane.
Brit. J. anaesth. 29, 466 (1957)
63. Temple, R.L., Cote, R.A., Gorens, S.W.:
Massive Hepatic Necrosis following General Anesthesia.
Anesth. Analg. 41, 586 (1962)
64. Tornetta, F.J., Tamaki, H.T.:
Halothane Jaundice and Hepatotoxicity.
J. Amer. med. Ass. 184, 658 (1963)
65. Tygstrup, N.: Halothane Hepatitis.
Lancet 1963/II, 466
66. Verdenal, J., Marzet, A. et J. Delarue:
Un Cas D'Ictère Grave Dans Les Suites D'Une Anesthésie A L'Halothane.
Anesth. Analg. 20, 597 (1963)
67. Vickers, M.D.: Unerklärliche postoperative Leberschäden in Zusammenhang mit Halothane.
In "Leberfunktion und operativer Eingriff" von O.H. Just, Seite 65, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964
68. Visser, E.R., Tarrow, A.B.: Fluothane for Multiple Burn Dressing Anaesthetics.
Anesth. Analg. 38, 301 (1959)
69. Virtue, R., Payne, K.W., Caranna, L.J., Gordon, G.S., Rember, R.R.: Observations during Experimental and Clinical Use of Halothane.
Anesthesiology 19, 478 (1958)

70. Vourc'h, G., Schnoebelen, E., Buck, F., Fruhling, L.:
Hépatonéphrite aigue mortelle après anesthésie comportant
de l'halothane.
Anesth. Analg. Réanim. 17, 466 (1960)
71. Wiemers, K.: Klinische Erfahrungen mit dem Inhalationsnar-
kotika Halothan.
Der Anaesthesist 8, 167 (1959)
72. Wildhirt, E.: Die klinische Bedeutung der Enzymleistungs-
bestimmung im Serum bei Leberkrankheiten.
Materia Medica Nordmark 14, 563 (1963)
73. Wohlgemuth, B., Reichmann, J.:
Der Wert der Leberbiopsie in der Chirurgie.
Bruns'Beitr. klin. Chir. 208, 85 (1964)
74. Wyant, G.M., Merriman, J.E., Kilduff, C.J., Thomas, E.T.:
The Cardiovascular Effects of Halothane.
Canad.Anaes.Soc.J. 5, 384 (1958)

L e b e n s l a u f .

A m 16.9.1938 wurde ich, Günter Preuß, als Sohn des Kunstmalers Werner Preuß und seiner Ehefrau Luise, geb. Peil, in Marburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Winterscheid besuchte ich zunächst zwei Jahre das Gymnasium "Albert Schweitzer Schule in Kassel. Dann wechselte ich nach Treysa und besuchte das Schwalmgymnasium. Hier legte ich 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach einem fünfmonatigen Dienst in der Bundeswehr begann ich 1959 das Studium der Medizin in Gießen. Am 27. Februar 1962 bestand ich das Physikum. Das Sommersemester 1962 absolvierte ich in Kiel. Im folgenden Wintersemester setzte ich mein Studium in Marburg fort. Hier bestand ich am 2. September 1965 das Staatsexamen. Am 1. November begann ich meine Medizinalassistentenzeit an der Universitätskinderklinik Marburg. Am 21.2. 1966 promovierte ich an der Philipps-Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

In Gießen: Albers, Ankel, Blazius, Brendel, v. Denffer,
Dodt, Gauer, Graumann, Hanle, Kröhnke, Roll-
häuser, Scharmann, Schuchard, Staudinger, Thauer

In Kiel: Becker, Behrens, Doerr, Drube, Eufinger, Gärtner,
Heuch, Hirschner, Hörmann, Merkel, Reinwein,
Sinsing, Walther

In Marburg: Beckmann, Behrend, Berendes, Bickel, Bock,
Braun-Falco, Buchholz, Dölle, Du Mesnil de
Rochemont, Exner, Franke, Gedigk, Grüter,
Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung,
Huber, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh, Martini,
Marx, Maurath, Neubauer, Oehme, Oehmig, Over-
bek, Rodeck, Rohen, Salfeld, Sauer, Schleyer,
Schmid, Schmidt, Schölmerich, Schrappe, Schul-
theis, Schwaiger, Siegert, Siess, Speigelberg,
Straub, Streicher, Würterle

Zum Schluß meiner Arbeit sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. med. H. Oehmig für die freundliche Überlassung des Themas und für die wertvollen Hinweise und Anregungen zu danken.

Meinen verbindlichsten Dank möchte ich auch Herrn Dr. med. P. Baum aussprechen, der mir sein Labor zur Verfügung stellte und neben seiner Unterstützung und Anleitung die finanziellen Mittel zur Durchführung meiner Untersuchungen beschaffte.

An dieser Stelle sei auch dem Labor der medizinischen Universitätsklinik gedankt, das die Bestimmung der Elektrophorese für mich durchführte.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Lawrenz von der Firma Hoechst, von dem ich neben der Überlassung der Literatur manche wertvolle Anregung bekommen habe.



